Neurobiology

GORDON M. SHEPHERD, M. D., D. PHIL.
Professor of Neuroscience
Yale University

New York Oxford
Oxford University Press
1983

Г. Шеперд

Нейро-биология

В двух томах

Т. 1

Перевод с английского
канд. биол. наук *Н. Ю. АЛЕКСЕЕНКО,*
канд. мед. наук *Н. Н. АЛИПОВА,*
канд. биол. наук *О. В. ЛЕВАШОВА,*
канд. физ.-мат. наук *Г. И. РОЖКОВОЙ*
под редакцией
д-ра биол. наук *Д. А. САХАРОВА*



Москва «Мир»
1987

ББК 28.91
Ш48
УДК 612+577.3

Шеперд Г.

Ш48 Нейробиология: В 2-х т. Т. 1. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. 454 с., ил.

Книга американского ученого — один из первых учебников нейробиологии, представляющий эту область знаний в широком контексте — эволюционном, клеточном, поведенческом и историческом. На русском языке книга выходит в двух томах. В т. 1 описаны основы сравнительной физиологии нервных клеток и организации нервных и сенсорных систем у беспозвоночных и позвоночных.

Предназначена для специалистов по нейрофизиологии, физиологии высшей нервной деятельности, этологов, психологов, а также студентов и преподавателей биологических факультетов.

Ш $\frac{2001040000-138}{041(01)-87}$ 478—87, ч. 1 **ББК 28.91**

Редакция литературы по биологии

Предисловие редактора перевода

В последние десятилетия изучение реальных нервных систем переросло рамки узкодисциплинарных подходов. В этом одна из причин рождения нейробиологии. Очевидно, что к автору руководства, вводящего читателя в эту синтетическую область знаний, предъявляются особые требования. С одной стороны, он должен быть эрудитом, т. е. человеком, который ориентируется во всем широком диапазоне объектов, методов и проблем нейробиологии, а с другой — профессионалом, ведущим специалистом в какой-то частной области. Профессор Йельского университета (США) Гордон М. Шеперд известен как специалист своими исследованиями, посвященными синаптической организации обонятельной системы млекопитающих. Он автор получившей широкое распространение книги «Синаптическая организация головного мозга» (1974). Вместе с тем, в отличие от большинства узких специалистов, проф. Шеперд известен своим давним интересом к вопросам теории нервной системы, запомнилась его вдумчивая статья 1972 г., посвященная спорным вопросам нейронной доктрины. Можно быть уверенным в том, что книга, которую вы держите в руках, написана автором, заслуживающим полного доверия.

«Нейробиология» Шеперда представляет собой нечто большее, чем просто добротное введение в науку о мозге. Это и нечто большее, чем удачная попытка извлечь общие принципы из сравнения аналогичных функций, представленных в нервных системах беспозвоночных и позвоночных животных. Главное значение и достоинство этой книги, думается, состоит в том, что она помогает формированию нового типа мышления — того нового мышления, в котором так нуждается сейчас наша область естествознания.

Читатель может заподозрить, что о необходимости перестраивать мышление ему говорят здесь не по делу, а в силу привычки, используя словесное клише, которое уместнее совсем в других сферах жизни. Такое подозрение было бы, однако, несправедливым. В действительности слова о необходимости мыслить по-новому принадлежат не мне, редактору перевода, а самой книге, и эта идея последовательно проводится в ней из

главы в главу. Контекст, в котором стоят эти слова, помогает понять, что́ имеется здесь в виду.

Вот пример из главы 27. Цитируется французский исследователь, занимающийся нейрофизиологической основой некоторых форм поведения. «Сложные взаимодействия положительных и отрицательных обратных связей в многофакторных регуляторных системах,— пишет этот автор,— позволяют различным факторам выступать одновременно в роли причины и следствия, и поэтому исследователь... должен обладать качественно новым типом мышления» (с. 240). Речь идет, как мы видим, о необходимости отказа от стереотипов, выработанных в период, когда принцип причинности выражался в науке о мозге формулой «стимул — ответ»: не выработав нового мышления, утверждает привлеченная Шепердом цитата, исследователь не сможет выйти на должный уровень понимания причинно-следственных отношений, действующих в нервной системе.

Это всего лишь пример, но пример достаточно характерный. Старое понимание причинности было неотъемлемой частью некоторого общего представления о том, как устроена и как функционирует нервная система. Менять сейчас приходится, конечно, не отдельные детали, а представление в целом. Книга Шеперда не претендует на решение этой глобальной задачи. Старые стереотипы преодолеваются в ней мучительно и не всегда последовательно. Но в общем читатель получает правильную ориентацию.

Прежние тексты учили понимать нервную систему как устройство, обеспечивающее выполнение формулы «стимул — ответ»; при этом идеи о том, как должно быть сконструировано такое устройство, неизменно черпались в технике. Так было 350 лет назад, когда Декарт, опираясь на современные ему знания о движении жидкости по системе сосудов, снабженной насосом и заслонками, развил первую в истории науки теорию нервной системы; так было в начале нашего века, когда нервные центры казались подобием телефонной станции; так, в сущности, во многом осталось и в наши дни, в эпоху компьютеров и голографических устройств, когда современные достижения техники становятся источником современных техногенных представлений о мозге.

Но наши дни отличаются от прежних времен тем, что многие стали осознавать бесплодность и бесперспективность техногенной традиции. В этом тоже причина широкого поворота к нейробиологии. В основании нейробиологии лежит простая, разумная и вместе с тем болезненно непривычная мысль, что нервная система — это управляющее устройство, выполненное биологическими средствами. И, следовательно, механизмы управления унаследованы нервной системой от тех управляющих систем, которые существовали в живой природе задолго до возникновения мозга. И плодотворная теория нервной системы возможна только на пути разработки биогенных идей. Об этом, кстати, свидетельствует и история нашей науки, заметные успехи которой стали возможны вслед за тем, как в нее наконец смогла проникнуть общебиологическая клеточная теория.

Здесь уместно заметить, что мысли о необходимости биологической революции в физиологии вообще и в физиологии нервной системы в частности были впервые внятно высказаны в нашей стране. Об этом даже у нас мало кто сейчас помнит. А между тем на основании этих мыслей были сформулированы исследовательские задачи, оказавшиеся весьма плодотворными. Тех, кому это интересно, отсылаю к недавно вышедшей книге*, в которой уделено специальное внимание вопросу о том, кем и когда началось сознательное преодоление небиологизма нейрофизиологии; этот вопрос рассмотрен в нашей книге главным образом в аспекте химических механизмов нервной деятельности.

В книге Шеперда преимущественное внимание уделено другому аспекту — цитофизиологическому. Его «Нейробиология» — это в действительности не вполне та междисциплинарная область науки, которую создала общность предмета исследования (мозг) и идейного подхода (биологизм). Шеперд трактует слово «нейробиология» несколько суженно — так, как это делал покойный С. Куффлер, один из авторов переведенной на русский язык книги «От нейрона к мозгу» (Мир, 1979). Деятельность мозга во всех ее проявлениях, включая самые сложные, рассматривается при таком подходе как производное мембранных физиологических механизмов, присущих нейрону. Шеперд делает эту куффлеровскую мысль более биологичной, показывая, что у нейрона нет таких физиологических механизмов, какие нельзя было бы найти у других клеток. Кроме того, биологичен и отнюдь не традиционен для учебных текстов, посвященных нервной системе, интерес Шеперда к данным сравнительной физиологии. Он справедливо расценивает эти данные как источник общефизиологических, общенейробиологических знаний.

Нейрогенетика, нейрохимия, молекулярная нейробиология и некоторые другие важные дисциплины нейробиологического цикла совсем не представлены в руководстве Шеперда. Но и при этих ограничениях оно охватывает очень широкий круг вопросов.

Но мы отвлеклись от главного — от разговора о необходимости нового мышления в науке о мозге. Выше было сказано, что

* Н. М. Артемов, Д. А. Сахаров. Хачатур Седракович Коштоянц. М.: Наука, 1966, с. 222.

книга Шеперда во многом способствует преодолению старых стереотипов. Продолжим эту важную тему.

Обратимся к нейронной доктрине, одному из основополагающих обобщений современной науки о мозге. Еще недавно мы все рассматривали ее как крупное завоевание. Она и была завоеванием в сравнении с ретикуляризмом, который отрицал клеточное строение нервной системы. Но нейронная доктрина — это не просто признание того, что нервная система построена из клеток, это прежде всего некоторая наполненная конкретным содержанием теория, позволяющая связать общие априорные представления об устройстве и способе функционирования нервной системы с представлением о клеточном строении животных тканей.

В наши дни нейронная доктрина трещит по всем швам. Реальные нейроны оказались решительно не похожими на концептуальные поляризованные нейроны Кахала, из которых было так удобно выстраивать цепочки, обеспечивающие проводящий путь рефлекторной дуги. Нейроны оказались качественно (химически) различными, что тоже делает их непригодными для формирования составных цепочек; одновременно дал трещину принцип гистогенетического единства нейронов, предложенный Кахалом ради того, чтобы оправдать их одинаковость. Читатель этой книги без труда заметит, что везде, где это удается, Шеперд старательно избегает говорить о цепочках нейронов, в частности о рефлекторной дуге (в классическом смысле этого слова). Зато во всех случаях, когда это позволяют накопленные данные, Шеперд включает в текст результаты, свидетельствующие о распространенности дендритной секреции медиаторов, а также другие эмпирические знания, разрушительные для классической концепции нейрона. Но альтернативной концепции нет, имеющийся словарь рассчитан на старую, так что автору книги поневоле трудно быть последовательным.

Не меньшие трудности испытывает концепция химического синапса. Давно ли она ходила в ореоле славы? Но реальные условия секреции и рецепции медиаторов оказались непохожими на то, что рисовалось Экклсу и другим создателям этой, ныне уже классической, концепции.

«Согласно классической концепции синаптической передачи, — читаем в первых строках современного обзора*, — она происходит в синапсе, где пресинаптическая нервная терминаль (синаптическая бляшка) образует тесный контакт с субсинаптической мембраной постсинаптического нейрона. Очень узкий просвет, называемый синаптической щелью, разделяет пре-

* *K. Koketsu.* Modulation of receptor sensitivity and action potentials by transmitters in vertebrate neurones. Jap. J. Physiol., 1984, **34**, 945—960.

и субсинаптические мембраны. Передатчик выделяется из пресинаптической нервной терминали, диффундирует через синаптическую щель и...» — прервем цитирование, излагающее догму, с которой можно познакомиться по любому учебнику. Второй абзац этого обзора намного любопытнее, чем первый.

«Такая типичная передача, — пишет в нем автор, — **обычно не имеет места.** Во многих случаях нейрон, служащий источником передатчика, вовсе не образует тесных контактов со своими нейрональными мишенями... Эндогенные агенты могут достигать и отдаленных мишеней, где их эффекты будут относительно слабыми и медленными, но зато устойчивыми. Все это непохоже на типичную синаптическую передачу». (Наверное, правильнее было бы написать: Все это весьма типично, но совсем не похоже на концептуальный синапс Экклса.)

Непохожими на старую схему оказываются и способы действия медиаторов на клеточные мишени. Там, где прежней теории виделся «химический укол», наносимый индивидуальным медиатором в собственном, ограниченном отсеке межклеточного пространства («синаптическая щель»), теперь нашему взгляду открывается не разделенная на отсеки микросреда, содержащая смесь эндогенных агентов, секретируемых разными клеточными источниками; состав этой среды мгновенно и непрерывно меняется, влияя на разнообразные параметры нейрональной активности, в том числе и на саму секрецию.

Не такова ли микросреда дендритного шипика кортикального нейрона, описываемая Шепердом в главе 31 (с. 338)? Но фактом является и то, что в других местах книги синаптическая концепция излагается по-старому. И автора можно в какой-то степени понять. Ведь новые знания, взламывающие старые теории, пока что не привели к формированию новых теоретических представлений и к выдвижению новых понятий.

Сегодня нейробиология вынуждена выбирать между неудовлетворительными теориями и непереваренной эмпирикой. Об опасности такой ситуации хорошо сказал незадолго перед своей недавней кончиной один из наиболее глубоких нейробиологов современности Грэм Хойл:

«К сожалению, лавинообразный рост исследовательской активности в нейроведении... не сопровождался заметными успехами в деле подведения концептуального фундамента... Нейроведение стало ныне не областью глубоко обоснованных интеллектуальных занятий, а родом искусного рукоделия, где правит сиюминутная выгода... Конечно, для тех, кто делает карьеру, добывая разрозненные факты, нет ничего милее нервных систем, которые столь сложны и разнообразны. Здесь хватит материала, чтобы столетиями обеспечивать работой армию лиц такого сорта. Но, не имея прочной конструкции, нейроведение будет

по-прежнему разрываться на мириады осколков, чтобы в конце концов накопить горы всякой описательной всячины... и не продвинуться вперед в общем понимании того, как нервные системы выполняют свою работу, ради которой они возникли в процессе эволюции»*.

Книга Гордона М. Шеперда — из тех сочинений, которые вселяют надежду на способность современной нейробиологии продвигаться в направлении понимания накопленных фактов.

Д. А. Сахаров

Между переводчиками материал распределяется следующим образом:
Н. Ю. Алексеенко — гл. 4, 11—14, 16; Н. Н. Алипов — гл. 6—8, 19—22, 25—31; О. В. Левашов — гл. 1—3, 5, 10, 18, 23, 24; Г. И. Рожкова — гл. 9, 15, 17.

* *G. Hoyle.* The scope of neuroethology. Behav. Brain Sci., 1984, 7, 367—412.

Предисловие автора к русскому изданию

Я счастлив приветствовать вас в тот час, когда вы приступаете к изучению нервной системы. Одна из главных задач этой книги — показать, что клеточные механизмы и принципы организации сетей во многом одинаковы в нервных системах беспозвоночных и позвоночных животных; поэтому мне особенно приятно, что русский перевод книги редактируется нейробиологом, который занимается изучением беспозвоночных. Знакомясь с широким разнообразием вопросов, составляющих предмет нейробиологии, вы обнаружите, что развитие этой области науки обеспечили лаборатории многих стран. Все мы в самом деле друзья и коллеги, объединенные общим интересом к знаниям о мозге. Наши цели и надежды будут оправданы, если эти знания помогут человечеству — и облегчением страданий, которые вызваны нервными болезнями, и пониманием механизмов поведения, что может качественно улучшить жизнь людей. Добро пожаловать во всемирную лабораторию нейробиологии!

Декабрь 1986 г. Гордон М. Шеперд

Посвящаю моим родителям

Предисловие

Эта книга написана как введение в нейробиологию. Автор ставил перед собой цель изложить основные известные на сегодня сведения о работе нервных клеток и об их организации в функциональные ансамбли, а также показать, как связаны между собой два уровня — нейронный и поведенческий.

Книга была задумана несколько лет назад в процессе бесед с Дж. Хаузом (J. House) из издательства Oxford University Press. По нашему с ним общему мнению, в то время не было издано ни одной книги, в которой вся эта область рассматривалась бы систематически и на соответствующем научном уровне (хотя по отдельным вопросам нейробиологии есть целый ряд превосходных руководств). В процессе работы над книгой было просмотрено и проанализировано около дюжины курсов лекций по нейробиологии для студентов высших учебных заведений. Соображения составлявших эти курсы преподавателей различных колледжей и университетов США оказались весьма близкими к нашим. Я тщательно изучил и сопоставил структуру этих курсов. Хочу выразить свою признательность всем их составителям, которые ознакомились с рукописью книги, любезно согласились прокомментировать изложенный в ней материал и высказали ряд критических замечаний.

Структура книги такова, что ее можно использовать для обучения по разным программам. Главная ее задача — служить пособием для студентов старших курсов, впервые столкнувшихся с данным предметом. В настоящее время научные исследования в области нервной системы настолько тесно соприкасаются с изучением других сторон жизни животных, что некоторые из моих коллег начали читать вводные курсы по нейробиологии и поведению животных параллельно с традиционным курсом введения в биологию, после чего читается более глубокий специальный курс по нейробиологии. Настоящая книга может быть использована и в том и в другом случае. Начинающий студент будет ее читать ознакомительно, тогда как старшекурсник может вникнуть в детали текста, рисунки и подписи к ним и, кроме того, сможет найти дополнительную литературу по интересующим его конкретным

вопросам, пользуясь библиографическими ссылками. Материал книги разбит на 31 главу. Если изучать по одной главе в неделю, то получится полный годовой курс по нейробиологии. Скорость можно и увеличить, исключив отдельные главы и сделав курс более сжатым — рассчитанным на одну учебную четверть или на один семестр. Эта книга не предназначена специально для студентов и аспирантов медиков, однако в ней собран обширный материал, большая часть которого является сравнительно новым и который в таком объеме не был представлен до сих пор ни в одном из руководств для соответствующих учебных заведений. Поэтому данный материал может быть использован в таких учебных заведениях либо как основной, либо как факультативный. Материал книги организован таким образом, чтобы сделать более эффективным как преподавание по ней, так и самостоятельное изучение предмета.

В основу книги положен ряд фундаментальных концепций, касающихся организации нервной системы. Одну из них составляет мысль о том, что любая часть нервной системы является иерархической и многоуровневой, начинаясь на молекулярном уровне, продолжаясь на клеточном и выходя на уровень поведения. Работа по выявлению этих уровней и по изучению их специфических функций только началась, но, как мне кажется, важно, чтобы мы уже сейчас привлекали к описанию выявленной организации соответствующий язык и старались найти связь между разными уровнями. Другой близкой концепцией является представление о том, что эти уровни примерно одинаковы в разных анатомических зонах, т. е. полное понимание принципов работы какой-то из зон в известной степени зависит от нашей способности понять аналогии в организации различных зон. Эти концепции, по-видимому, являются ключевыми при попытке установить общие принципы, приложимые ко всем нервным системам. Мои коллеги, работающие в данной области, почувствуют в сказанном нашу общую озабоченность, ставшую особенно острой в последнее время. Мы все яснее сознаем, что в нейробиологии сейчас гораздо быстрее накапливаются результаты экспериментов, нежели создаются концепции, способные придать смысл этим результатам. Я надеюсь, что сегодняшние усилия до некоторой степени помогут развитию общих представлений о функциональной организации нервной системы.

Что касается общей структуры книги, то я считаю нужным начать с обзора беспозвоночных и позвоночных животных, чтобы в дальнейшем при рассмотрении различных систем применять сравнительный подход. Это позволяет рассматривать нервную систему и поведение в эволюционном аспекте. Подобное начало курса способствует, кроме того, введению ряда зоологических терминов, которые большинство студентов запоминают

с трудом (как, впрочем, и сам автор!). В части, посвященной клеточным механизмам (II), отражен широко распространенный взгляд на нервную клетку как на основной строительный блок нервной системы. В частях, касающихся сенсорных (III) и моторных (IV) систем, отражена логическая разделенность этих двух предметов. Но чем «центральнее» мы находимся, тем более искусственным становится такое разделение, так что современные упрощенные описания в терминах нисходящего, двигательного, или центрифугального, управления сенсорными системами, равно как и сенсорного, или восходящего, скрытого автоматического управления двигательной системой, не следует считать истиной в последней инстанции. Авторы большинства руководств, едва выйдя за рамки сенсорных и моторных систем, начинают блуждать среди понятий, объединяемых неясным общим термином «высшие функции». Я решил сгруппировать все эти вопросы в отдельную часть (V. Центральные системы). Как будет видно, это позволило четче определить центральные системы, связав их с организацией целостных поведенческих паттернов и отделив их таким образом от специфических сенсорных и моторных систем. Я полагаю, что такое определение будет эвристически полезным и для преподавателей, и для студентов и что в нем отражено принципиальное различие как между типами систем, так и между уровнями их организации в поведенческом аспекте. Как будет видно из дальнейшего, это разделение необходимо проводить и при рассмотрении таких общих аспектов поведения, как бодрствование, эмоции, научение и память.

Поскольку вся книга писалась как единый текст, я попытался осуществить более полную интеграцию многих вопросов нейробиологии, чем это делалось ранее. По ходу работы я осознал, что некий вопрос нельзя изолировать, его приходится рассматривать сразу в нескольких контекстах. В качестве примера можно сослаться на вопрос о чувствительных волосках насекомых. Вопрос о развитии таких волосков обсуждается в главе 10, их хеморецепторные типы, обеспечивающие вкус и обоняние, описаны в главе 12, тактильные типы — в главе 13, тип, связанный с чувством равновесия, — в главе 15, роль в сенсомоторном управлении хоботком мухи — в главе 24, а роль в управлении пищевым поведением — в главе 27. Подобно этому пластичность синапсов (на молекулярном и клеточном уровнях) обсуждается в первых главах, посвященных клеточным механизмам, упоминается в нескольких следующих главах в связи со специфическими сенсорными и моторными системами, находится в центре обсуждения процессов научения и запоминания в главе 30, а в главе 31 рассматривается как важная клеточная основа высших корковых функций человека. Я постарался снабдить перекрестными ссылками все те места в тексте, где рассматриваются различные стороны одного и того же вопроса, что поможет читателю следить за интересующей его частной темой. Важно, что то или иное свойство нейрона или нейронных сетей рассматривается во всех функциональных и поведенческих контекстах. Я надеюсь, что начинающий нейробиолог примет этот прием на вооружение в своей дальнейшей работе.

Систематический характер изложения, принятый в данной книге, обязывал включать материал, не знакомый для некоторых читателей. Например, обоняние и вкус в большинстве книг рассматриваются как второстепенные сенсорные функции (а в некоторых учебниках они вообще не описываются). Однако специалисты в области биологии клетки знают, что хемочувствительность основана на молекулярных взаимодействиях, представляющих большой интерес для выяснения основных мембранных механизмов. Вместе с тем и этологи также знают, что хемочувствительность играет доминирующую роль почти во всех аспектах поведения животных, включая общественное. Я попытался показать, как с помощью нейробиологических принципов можно интегрировать эти разные данные по хемочувствительности. Еще одним вопросом, который почти полностью игнорируется в существующих руководствах, является вопрос о механизме вокализации в речи человека. Подобное загадочное игнорирование одной из наиболее важных способностей человека представлялось мне противоестественным. Поэтому я включил в книгу этот вопрос в рамках темы о звукоизвлечении у беспозвоночных и позвоночных. Выше я упомянул только два вопроса из тех, которые включены в данную книгу и которые, по моему мнению, должны находиться в своде наших нейробиологических знаний, чтобы мы получили стройное и законченное здание этой науки.

Настоящая книга, несмотря на значительный объем, ни в коей мере не исчерпывает предмета, поскольку многие вопросы нейробиологии в ней не рассмотрены или затронуты лишь отчасти. Любое руководство в этой обширной области окажется выборочным, но я надеюсь, что и студент, и преподаватель сможет использовать предлагаемую книгу в качестве своего рода системы отсчета, добавляя материал по необходимости.

Желание написать книгу такого рода возникло у меня в процессе работы над двумя научными проблемами: 1) принципы синаптической организации нейронных сетей и 2) локализация активности таких сетей в условиях свободного поведения животного. Мысль о том, что два разных уровня — синаптическая организация и естественное поведение — можно совместить так, чтобы на этой основе реконструировать нейронный базис поведения, возникла у меня благодаря ранним публикациям Нико

Тинбергена (N. Tinbergen) и беседам с ним в 1960 г. в Оксфорде, когда я был там аспирантом. Тогда эта цель казалась мне слишком далекой. Однако положение дел изменилось в начале 70-х годов, когда Джеймс Спрэг (J. Sprague) в Филадельфии побудил меня вновь задуматься о проблеме поведения в понятиях синаптической организации. В ходе дальнейшего углубления этих мыслей я под влиянием работ Э. Кэндела (E. Kandel) наряду с позвоночными животными обратился и к беспозвоночным, а под влиянием Т. Хёкфельта (T. Hökfelt) решил включить и новые данные в области нейрохимии.

Вопрос о нейронной основе поведения, являясь центральной проблемой современной нейробиологии и главной темой данной книги, заслуживает дополнительного обсуждения. В последние годы многие исследователи занимались изучением свойств синапсов и нейронных сетей, а также связью между ними и простыми формами поведения. Остается, однако, невыясненным, как, начиная с уровня одиночного синапса, выстроить всю восходящую последовательность уровней организации, на базе которых реализуется сложное естественное поведение животных. Только в последние годы удалось изучить детальную синаптическую организацию различных частей нервной системы. Удивительно то, что именно на этом среднем уровне интеграции очень четко выявляются общие принципы организации, что и отражено во многих главах настоящей книги. Накопленные данные показывают, что сложные естественные поведенческие акты, подобные пищевому и половому поведению, и есть то, чем определяется устройство нейронных сетей. Перефразируя известный афоризм о биологии и эволюции Феодосия Добржанского, можно суммировать эти наблюдения следующим образом: «Ничто в нейробиологии не имеет смысла, если рассматривается не в аспекте поведения».

В связи с этим при написании данной книги важно было не допустить описания нейронных сетей и механизмов в отрыве от поведения, которое они обеспечивают. Чего можно достичь, если студент, изучая нейронные механизмы, скажем, управляющие манипуляционным поведением, отчетливо не представляет себе, как выглядят соответствующие манипуляционные органы, как они функционируют и какую роль играют в сравнении с другими органами, выполняющими сходные функции? По этой причине я расширил сферу, обычно относимую к нейробиологии в соответствующих учебниках, и включил в книгу такие вопросы, как анатомическое описание некоторых органов, элементы поведения у животных, делая это всякий раз, когда я считал, что это поможет пониманию изложения, внесет необходимую точность или же покажет красоту (о чем слишком часто забывают) данного вида поведения. Такое расширение охвата материала должно помочь читателю пойти в своем изучении еще дальше, используя для этого библиографические источники в тех разделах книги, которые по тематике пересекаются с исходной изучаемой проблемой.

Значительная часть материала в этой книге непосредственно взята из лекционных курсов, которые я читал в Йельском университете и в других учебных заведениях. Среди них курсы для студентов-медиков и аспирантов и специальный курс для выпускников Пирсон-колледжа «Человек и его мозг». Я признателен Курту Шлезингеру и Хербу Олперну за их любезное приглашение прочитать в 1981 г. мой мини-курс лекций по структуре синапсов на психологическом факультете Колорадского университета, а также за несколько весьма полезных дискуссий, которые помогли сформулировать ряд положений, относящихся к центральным системам (часть V). В главу 24 включен материал, которым я пользовался, читая по приглашению курс лекций в Классе высшего вокального мастерства, руководимого известным тенором Блейком Штерном. Это было на Йельском музыкальном фестивале в Норфолке (шт. Коннектикут). Я благодарен м-ру Штерну и Дж. Шеперду за полезное обсуждение вопросов, связанных с звукоизвлечением при пении. Часть материала для данной книги была взята из второго издания моей книги «Синаптическая организация мозга», опубликованной в 1979 г. в издательстве Оксфордского университета. В основном это относится к главам 8 и 9, но также и к главам 4—7, 9, 12 и 17, в которые включены отрывки из той книги и отдельные иллюстрации из нее. Большая часть такого рода материала связана с описанием основных принципов работы нейронов и синапсов и вполне уместна в настоящей монографии.

Один из основных приемов в изложении здесь материала — сопоставление нейронных сетей, входящих в главные функциональные системы у беспозвоночных и позвоночных, а одной из главных тем является рассмотрение удивительного сходства принципов организации таких сетей. Прослеживая эти принципы организации у различных животных, я познакомился со многими вопросами нейробиологии беспозвоночных, с которыми не сталкивался ранее в своих собственных экспериментах. Мне помогали многие мои коллеги, которые обсуждали со мной материал и высказывали критические замечания, а также уточняли бесчисленное множество деталей. Хочется упомянуть тех, кому я особенно благодарен: J. Boeckh, J. Hildebrand, St. Matsumoto, M. Burrows, K. Pearson, Br. Bush, A. Roberts, J. Wine, S. Laughlin, J. Miller, R. Wyman, M. Cohen, J. Nicholls.

Многие из моих коллег оказывали мне помощь при подготовке отдельных частей книги и изготовлении некоторых иллюстраций. Это были: M. Farquhar, A. Grinvald, R. Murray, L. Bar-

toshuk, R. LaMotte, C. LaMotte, M. Cohen, D. Alkon, S. Laughlin, P. Rakic, P. Goldman-Rakic, St. Smith, R. Aldrich, L. Landmesser, R. Wyman, J. Wine, R. Day, Ch. Bradford, A. Beveridge, R. Norgren, A. Peters, B. Reese, I. Reese, St. Kitai, D. Lincoln, W. Schwartz, K. Morest, M. Delong, A. Moller, F. Naftolin, T. Thach, P. Strick, Ed. Crelin, D. Kuffler, W. Miller, V. Wilson.

Та часть материала книги, которая содержит результаты моих собственных исследований, была получена в процессе совместной работы с целым рядом студентов и моих сотрудников, с которыми я имел честь работать в течение нескольких последних лет. В этой связи считаю своим приятным долгом с благодарностью назвать здесь таких лиц, как L. Haberly, L. Land, Th. Getchell, J. Kauer, Fr. Sharp, W. Stewart, M. Nowycky, N. Krieger, U. Waldow, K. Mori, Ch. Greer, D. Lancet, N. Halasz, B. Slotnick, P. Pedersen, Th. Benson, L. Masukawa, P. Greengard, T. Hökfelt. Наша работа основательно финансировалась из исследовательских фондов Национального института неврологических расстройств, коммуникативных нарушений и инсультов, а также Национальным научным фондом.

Несмотря на свой напряженный распорядок дня, несколько моих коллег любезно согласились выкроить некоторое время и прочитать отдельные части книги, когда она была еще в виде рукописи. Это были S. Erulkar (часть II), A. Hudspeth (часть III), K. Pearson (часть IV) и A. Epstein (часть V). Они исправили целый ряд мелких ошибок и высказали несколько ценных предложений относительно организации материала и тех мест, на которых следовало бы сделать акцент. За те неточности, которые остались в тексте книги, ответственность несу только я.

Особое внимание в книге было уделено иллюстративному материалу. Ряд иллюстраций составлен из нескольких совмещенных рисунков, что должно помочь читателю наглядно сопоставлять разные уровни организации и разные функции. В книге много новых рисунков, которые представляют собой интерпретацию недавно полученных данных. В связи с этим я приношу извинения тем коллегам, результаты работ которых были представлены в слишком упрощенном виде. Мы предприняли это для того, чтобы сделать материал более доходчивым для тех, кто впервые изучает нейробиологию, и облегчить ее усвоение. Для этого я делал карандашные наброски, которые затем в настоящие иллюстрации превращала V. Simon из Отдела медицинских иллюстраций Йельского университета. Ей помогали ее сотрудники L. Seigneur, W. Hill, B. Pope. Я благодарен им за прекрасную художественную работу, T. Coughlan — за качественные фотографии и всем им — также за труд по просмотру

и окончательному отбору более 400 рисунков, что необходимо было проделать в сжатые сроки.

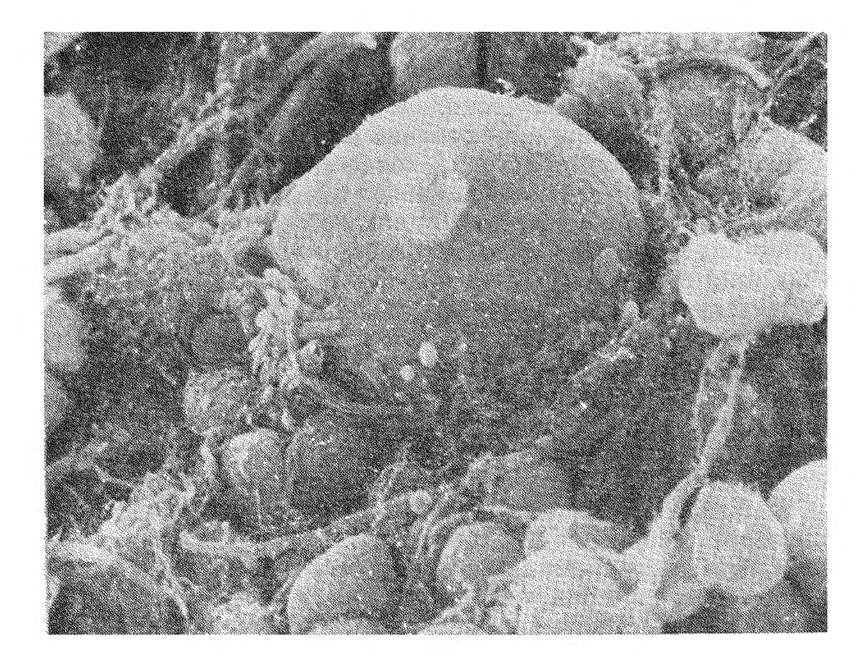
Каждый автор оригинала отмечен в подписи к рисунку и цитируется в списке литературы в конце соответствующей главы. При цитировании указывается либо самый первый источник либо, в отдельных случаях, — поздняя публикация, если она более доступна тем, кто только начинает изучение нейробиологии, или же если в поздней работе рисунок сделан заново. В список литературы включены также авторы, цитировавшиеся в самом тексте книги. Стремясь сделать книгу доступной читателям, которые только приступают к изучению нейробиологии, я сократил число ссылок до минимума, выбирая из нескольких равнозначных источников только какой-нибудь один (надеюсь, что мои коллеги отнесутся к этому с пониманием). Несмотря на такой отбор, в список литературы вошло до 500 источников, причем большая часть этих публикаций появилась в последние несколько лет. Я благодарен многим авторам и издателям за то, что они любезно разрешили воспроизвести в книге тот материал, на который распространяются их авторские права.

Я работал над книгой по вечерам, во время уик-эндов и отпусков, что создавало определенные трудности для моей семьи. Я благодарен Гордону, Кирстену, Лисбет и особенно моей жене Грете не только за проявленное понимание и моральную поддержку, но также и за участие в перепечатке, редактировании, считывании текста и за помощь в изготовлении нескольких иллюстраций.

В течение всего времени работы над книгой я получал огромную поддержку от J. House. Он сохранял веру в то, что данная книга должна иметь одного автора, даже в тот трудный период, когда моя собственная вера в это пошатнулась. Он заслуживает большого уважения за то, что довел этот проект до полного завершения. Трудоемкую работу по редактированию текста и рисунков эффективно выполнила в необходимый срок B. Jones, которая к тому же тактично не реагировала на некоторые трудности, связанные с особенностями моего характера.

Я посвящаю эту книгу моим родителям — Элеоноре и Джефу Шепердам, которые словом и делом учили меня тщательно исследовать все проявления жизни, писать о них как можно более ясно и... сохранять чувство юмора.

Хэмден, Коннектикут, июнь 1982 г.



Электронная микрофотография крупного яйцевидного тела нейрона Пуркинье в мозжечке крысы. На поверхности нейрона расположены мелкие синаптические окончания в виде бляшек, образованные аксонами корзинчатых клеток. Видны также несколько длинных нервных отростков и многочисленные небольшие округлые тела клеток-зерен. Препарат был получен путем обработки осмием с последующим высушиванием; затем ткань аккуратно расслаивали, и при этом тела и отростки нервных клеток оказывались на поверхности; ×4030. (С любезного разрешения Bonnie Reese, Dennis Landis и Thomas Reese, Национальные институты здоровья и медицинский факультет Гарвардского университета.)

I

Введение

1

Клеточные основы нейробиологии

Что такое нейробиология?

Нервную систему изучают по многим причинам. Видимо, наиболее очевидная из них состоит в том, что всем нам интересно, как функционирует наш мозг. Взрослея, мы приобретаем знания и умения, а также начинаем испытывать как отрицательные, так и положительные эмоции при общении друг с другом. Когда мы спрашиваем, почему мы научились бросать мяч этой, а не той рукой или почему при нарушении наших планов мы сердимся, или как у нас формируется зрительный образ окружающего мира, мы фактически задаем вопросы о том, как работает человеческий мозг. Мы можем подняться и до философских вопросов типа «Что такое сознание?» или «Кто я?». Для того чтобы ответить на эти вопросы, нам в конечном счете нужно обратиться к природе органа, которого они касаются.

По аналогичным причинам результаты многих исследований в отдельных областях науки указывают на необходимость изучения нервной системы. Например, в биологии невозможно изучать различные формы животных, отличающихся удивительным разнообразием поведения, если не отдавать себе отчета в том, что все это поведенческое многообразие вытекает из соответствующего многообразия нервных систем. Наука о поведении животных в местах их естественного обитания называется этологией, а ее область, изучающая связь поведения животных с нервными механизмами, — нейроэтологией. Поведенческие эксперименты с животными в контролируемых лабораторных условиях относятся к физиологической психологии, или бихевиоризму. Если, с другой стороны, взять общую психологию, то здесь возникает множество вопросов, связанных с механизмами работы мозга, которые определяют поведение человека. То же самое можно сказать и о психофизике, которая занимается количественным анализом процессов восприятия. Можно назвать и ряд областей, относящихся к общественным наукам, например антропологию, поднимающих важные вопросы о мозге, о том, как мозг усложнялся в процессе эволюции, какова корреляция между развитием мозга и возникновением человеческих культур.

Другие подходы диктуются физикой и химией. Многие из молодых исследователей, интересующихся фундаментальными законами материи или же молекулярными основами жизни, приходят к необходимости обращаться к нервным клеткам. По традиции такие работы проводятся в рамках биофизики и биохимии, а также в русле одного из направлений биохимии — нейрохимии. В последнее время арсенал нейробиологов пополнился целым рядом методов, разработанных в молекулярной биологии и молекулярной генетике. Эти новые методы позволили в последние годы добиться определенных успехов в понимании работы нервной системы. Они обещают также новые достижения в области раскрытия молекулярных и генетических механизмов, связанных с управлением работой нервной клетки.

Очень важной областью исследований является медицина. Всякий, кто был свидетелем эпилептического припадка у ребенка или кто близко сталкивался с пожилым человеком, страдающим паркинсонизмом или перенесшим инсульт, знает, сколь разрушительными могут быть последствия заболеваний нервной системы. Студенты-медики уже в самом начале обучения по курсу нейроанатомии изучают структуру мозга, а по курсу нейрофизиологии — функции мозга. По курсу нейрофармакологии им преподносят сведения о влиянии на нервную систему лекарственных препаратов, а также о молекулярной и клеточной основе этого влияния. Полученные знания врачи затем применяют в клинике, работая в области невропатологии, занимаясь лечением больных, или в области нейрохирургии, где применяются хирургические или другие методы лечения с использованием специальных инструментов. Чем больше становится известно о нервной системе, тем очевидней, что некоторые расстройства психики, такие как шизофрения, которыми обычно занимались психиатры, могут иметь причины физического характера и поэтому могут подвергаться такому же лечению, как и другие неврологические расстройства.

Таким образом, изучение нервной системы связано со многими областями знаний. Если представить себе, что эти области где-то перекрываются, то именно эта общая зона и будет сферой интересов нейробиологии, или науки о нервной системе (рис. 1.1). Сразу же можно отметить несколько отличительных черт нейробиологии. Это сравнительно *молодая* область науки, поскольку до самого последнего времени ряд ее компонентов не успел развиться до такой степени, чтобы возникли пересечения с другими науками. Очевидно, далее, что нейробиология — *междисциплинарная* область. Это означает, что любой взятый в отдельности метод может дать лишь ограниченные результаты, и для того чтобы понять ту или иную функцию мозга, требуется объединение данных, полученных несколькими разными методами. Наконец, это область, *не имеющая четких границ.* Как исследователи, специализирующиеся в других областях, могут оказаться втянутыми в изучение нервной системы, так и нейробиолог может вдруг обнаружить, что ведет фундаментальные исследования в области, для которой нервная система не является основным объектом изучения.



Рис. 1.1. Области науки, которые внесли свой вклад в нейробиологию.

Область науки, являющаяся молодой, междисциплинарной и не имеющей четких границ, может оказаться слишком широкой для точного определения, и в этом, безусловно, немалая трудность. Нужны какие-то общие рамки, единый взгляд, позволяющий привести эти разные виды знания в систему. В данном случае таким источником единства является понимание того, что все живое состоит из *клеток.* Как устройство и работу разных органов тела, например сердца или легких, мы описываем на языке их клеточной структуры и функций, так и нервную систему лучше всего можно описать на языке ее клеточной организации. Исходя из этого, дадим следующее определение нашего предмета. *Нейробиология — это изучение нервных клеток и способов их организации в нервную систему, управляющую поведением животного.*

Клеточные основы нейробиологии. Краткая история вопроса

Впервые мысль о том, что живые организмы состоят из клеток, была сформулирована в 1838 г. Матиасом Шлейденом из Берлина. Он основывался на результатах своих работ с растениями, у которых клетки имели толстые стенки и были хорошо видны в простейшие микроскопы, какими ученые располагали в те времена. Затем в 1839 г. его другом Теодором Шванном это представление было распространено и на животных. Несмотря на неточность исходной концепции клеточной организации, имя Шванна стало известным благодаря его глубокому убеждению

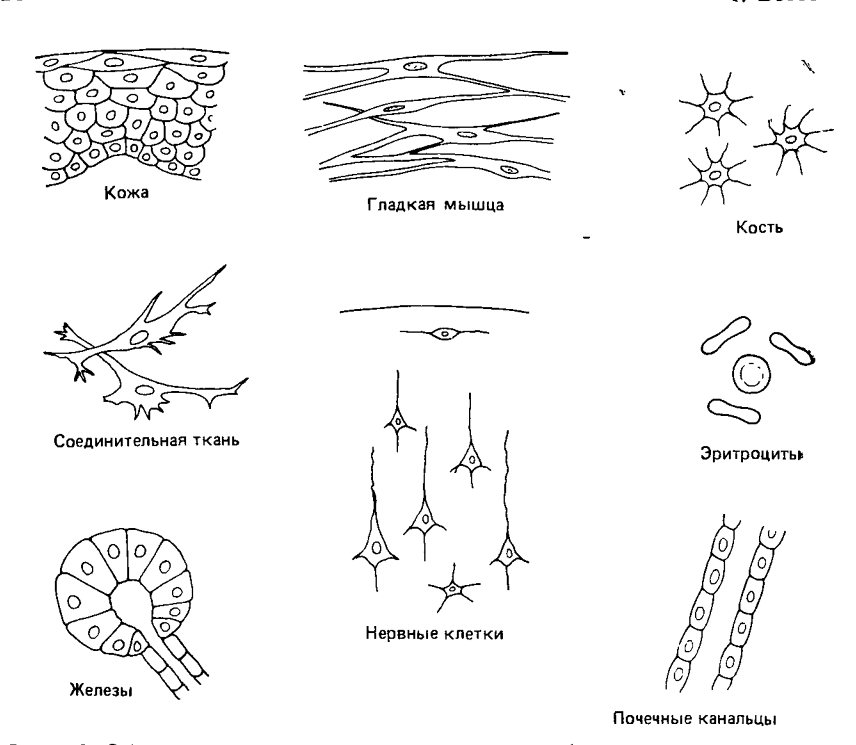


Рис. 1.2. Образование тканей из клеток в разных областях тела.

в том, что «существует универсальный принцип образования организмов... [который] может быть обозначен термином *клеточная теория»*. При изучении различных органов тела стали быстро накапливаться данные в пользу указанного постулата. Исключение составляла нервная система, так как имевшиеся в то время гистологические методы не могли обеспечить визуализацию ее клеточной структуры. Частично это было связано с тем, что нервную ткань трудно «зафиксировать» (уплотнить) и окрасить, а частично из-за того, что нервные клетки обладают длинными и тонкими отростками, которые трудно увидеть даже с помощью самых лучших методов. Это особенно затрудняет изучение нервных клеток вплоть до настоящего времени.

На рис. 1.2 для сравнения показаны клетки разных тканей. Для их выявления применялись обычные в световой микроскопии методы окрашивания. Отметим, что клетки большинства тканей отличаются простой формой, которая в значительной степени определяется их функциями. Так, клетки кожи образуют слои, клетки почек образуют канальцы, клетки желез — протоки для выведения продуктов секреции, а мышечные клетки образуют волокна, которые могут сокращаться и удлиняться.

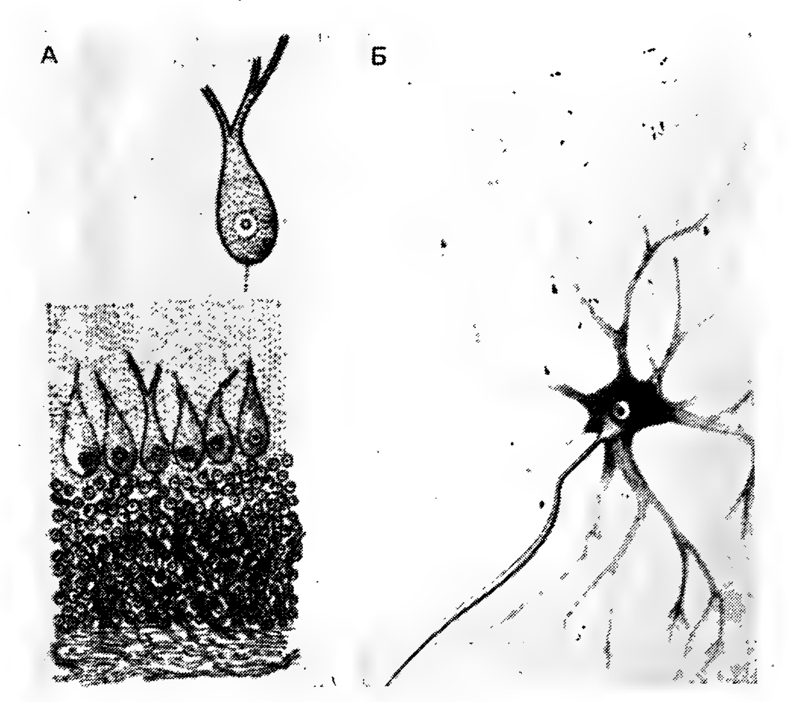


Рис. 1.3. **А.** Нервные клетки в мозжечке, как их изобразил в 1837 г. Пуркинье. **Б.** Большой мотонейрон в спинном мозге, изображенный в 1865 г. Дейтерсом. (Liddell, 1969.)

Однако нервные клетки образуют и волокна, и стволы, и ветви, идущие в разных направлениях, и эти их отростки как бы исчезают в окружающих тканях; поэтому, рассматривая те структуры, которые видны под микроскопом при обычном окрашивании, очень трудно сделать вывод о функциях нервных клеток.

Приведенные соображения позволяют понять, почему в течение многих лет продолжались споры по вопросу о том, приложима ли клеточная теория к нервной системе. Эти споры длились большую часть XIX века, и в них участвовали многие европейские ученые. Еще в 1836 г. великий чешский анатом Ян Пуркинье описал клетки мозжечка (позднее эти клетки были названы его именем). Однако, как видно на рис. 1.3, на его рисунках трудно различить что-нибудь кроме ядра и прилежащей цитоплазмы. Важным шагом вперед были наблюдения, сделанные в 1865 г. О. Дейтерсом (O. Deiters) и опубликованные после смерти автора. Это был блестящий молодой ученый из Бонна, который умер в 1863 г. в возрасте всего 29 лет. На своей схеме крупного мотонейрона спинного мозга он провел различие между двумя видами волокон, отходящих от тела клетки. Один вид представ-

лен ветвями, которые как бы служили продолжением тела клетки и которые он назвал «протоплазматическими отростками». Другой вид представлен одиночным неветвящимся трубчатым отростком, или «осевым цилиндром», который отходит от небольшого конического бугорка на теле клетки; он становится тем волокном, которое покидает спинной мозг и входит в состав периферического нерва, идущего к мышцам. Протоплазматические отростки стали в конце концов называть «дендритами». Это название было заимствовано из ботаники и означало просто ветви. Осевой цилиндр стали называть «аксоном». В главе 4 мы опишем особенности этих структур более подробно.

Несмотря на эти достижения, одиночная нервная клетка еще не рассматривалась как единое целое. Поэтому можно было только фантазировать о том, как она устроена. Многие полагали, что если аксон в мозге расщепляется на тонкие ветви, то эти ветви сливаются с тончайшими ветвями дендритов других клеток, примерно так же, как через капилляры сообщаются между собой мельчайшие артериальные и венозные сосуды. Эту гипотезу стали называть «ретикулярной теорией» нервной организации в противоположность клеточной теории, согласно которой каждая нервная клетка считается отдельным целым, а ее ветви имеют «свободные нервные окончания».

Казалось почти невозможным разрешить этот вопрос, поскольку даже если бы был найден способ, позволяющий окрашивать тончайшие ветви нейронов, то они остались бы все равно неразличимыми на фоне тысяч других ветвей, расположенных вокруг. Требовалось найти такой способ, который бы позволял окрашивать только несколько процентов всех клеток, но зато окрашивать их целиком. И это удалось! Бедный врач из Павии, Камилло Гольджи, в 1873 г. проводил свои опыты (на кухне, при свете свечи), стараясь улучшить способ выявления нервных клеток. Испытав много разных методов, он попробовал комбинировать фиксацию двухромовокислым калием и импрегнацию серебром. В нервной ткани, к его удивлению, этот метод выявил тут и там несколько клеток с совершенно зачерненными телами и дендритами, вплоть до тончайших концевых ветвей. Гольджи применил созданный им способ окраски к разным видам нервной ткани и в 1885 г. опубликовал свои результаты в исчерпывающей работе на итальянском языке. В начале эта работа не привлекла особого внимания анатомов. В полной мере этими результатами воспользовался лишь Сантьяго Рамон-и-Кахал, испанский гистолог, работавший в небольшой лаборатории в Барселоне, который случайно натолкнулся на этот способ в 1888 г. Впечатление от того, что он увидел в срезе нервной ткани, лучше всего описать его же словами (английский перевод Шеррингтона, 1935):

«На светлом фоне видны были черные нити, некоторые потоньше и гладкие, некоторые потолще и неровные, перемежающиеся с небольшими темными пятнами звездчатой или веретенообразной формы. Вся картина была такой же четкой, как рисунок пером, выполненный тушью на прозрачной японской бумаге. Подумать только, что это была та же ткань, которая, будучи окрашена кармином или гематоксилином, представлялась глазу в виде запутанных зарослей, в которых взгляд блуждал наугад, сбиваемый с толку в своем старании разгадать загадку, и в конечном счете полностью запутывался. Здесь же, напротив, картина была четкая и ясная, как на рисунке. Достаточно было одного взгляда. Ошеломленный, я не мог оторваться от окуляра микроскопа».

Кахал стал лихорадочно работать, совершенствуя метод Гольджи и применяя его для исследования различных отделов нервной системы у самых разнообразных животных. На рис. 1.4 показаны примеры клеток в коре головного мозга. Талант Кахала помог ему понять, что окрашенные элементы на самом деле являются полными нервными клетками и что данная процедура окраски дает долгожданное доказательство того, что каждая нервная клетка представляет собой целостную единицу, отделенную от других клеток. Из этих наблюдений Кахал вывел также основные принципы, согласно которым нервные сигналы следуют как по дендритам, так и по аксонам клетки и передача сигналов между клетками осуществляется в местах контактов аксонов с дендритами.

Волна статей Кахала, появившихся в период между 1888 и 1891 гг., привлекла внимание ряда других анатомов. Большинство из них согласились с его интерпретацией. Эти представления совпали с выводами, которые Гис (W. His) из Лейпцига извлек в 1887 г. из материалов своих исследований эмбриогенеза нервных клеток, а также с предположением А. Фореля (A. Forel) из Цюриха о том, что нервные клетки реагируют индивидуально на повреждающий фактор. Оставалось только убедительно объединить все эти представления, что и выполнил в 1891 г. В. Вальдейер (W. Waldeyer), известный профессор нормальной и патологической анатомии из Берлина. Подробный обзор Вальдейера, помещенный в одном немецком медицинском журнале, в конце концов подтвердил (с опозданием на 50 лет), что клеточная теория применима и к нервной системе. Вальдейер предложил называть нервную клетку «нейроном», и клеточная теория, примененная к нервной системе, стала известна как «нейронная доктрина». Кахал, со своей стороны, так до конца и не мог простить Вальдейеру его доктрины, поскольку считал ее своей собственной. По иронии судьбы сам Гольджи так и не принял идею об индивидуальности нервной клетки, склоняясь к ретикулярной теории даже в лекции по случаю вручения Нобелевской премии ему и Кахалу (1906 г.).

Несмотря на то что нейронная теория стала широко распространенной, для окончательного доказательства требовался ме-

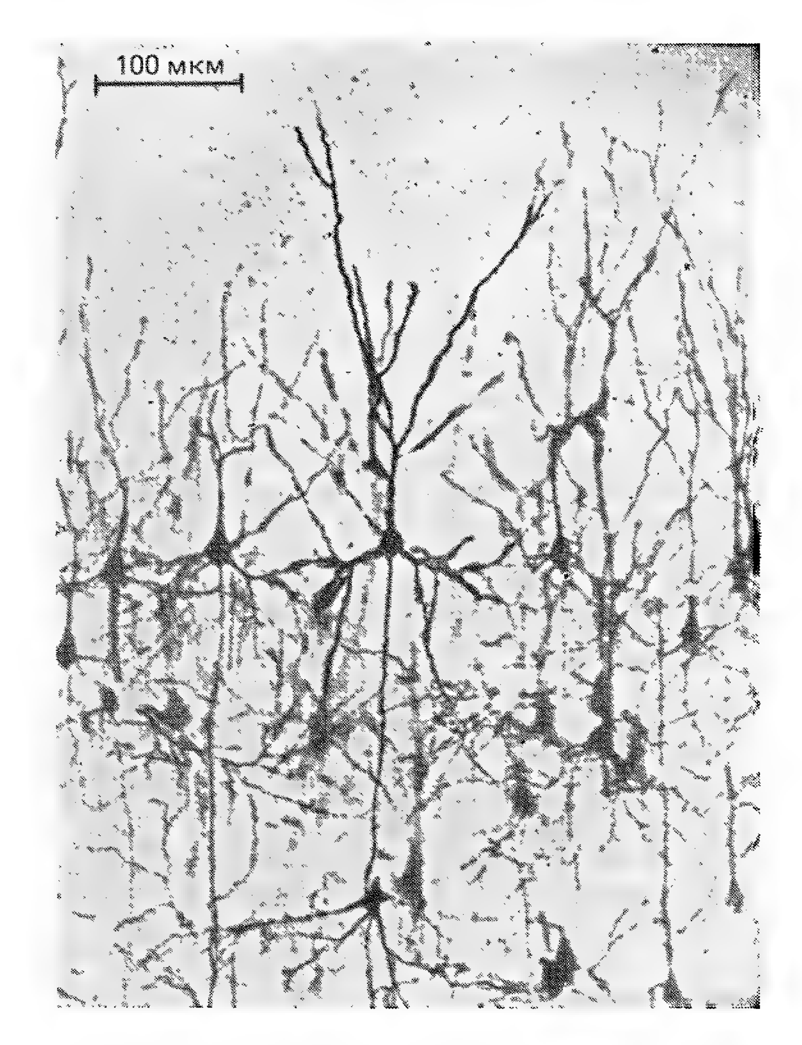


Рис. 1.4. Нейроны в зрительной коре кошки, выявленные методом Гольджи (Sholl, 1956).

тод, который бы мог продемонстрировать, что мембраны соприкасающихся нервных клеток нигде не сливаются между собой. Разрешение обычных световых микроскопов было для этого недостаточным. Проблема ждала появления электронного микроскопа. Последний впервые был использован для анализа физической структуры материалов в 40-х годах. Для анализа тканей живых организмов он был применен примерно в 1950 г. Эта задержка объяснялась теми же самыми трудностями фиксации

и окрашивания срезов ткани, о которых мы уже говорили. Однако уже первые исследования, проведенные в середине 50-х годов Д. Робертсоном (D. Robertson) в Лондоне, Э. де Робертисом (E. de Robertis) в Аргентине, С. Палеем и Дж. Паладе (S. Palay, G. Palade) в Нью-Йорке, показали, что мембрана нервной клетки напоминает основную «элементарную мембрану» других клеток и что она представляется сплошной на всем протяжении поверхности нервной клетки (рис. 1.5). Это подтверждает нейронную теорию в том ее предположении, что каждая нервная клетка является такой же генетической и анатомической единицей, как и другие клетки организма, а также вывод нейронной доктрины о том, что нервная система состоит из популяции таких единиц, организованных в функциональные системы.

Функциональные строительные блоки нервной системы

Установление факта клеточного строения нервной системы еще не означало раскрытия механизмов ее функции. Этот факт мог служить лишь отправной точкой. Как следует из второй половины данного нами определения нейробиологии, задача заключается в том, чтобы понять, как нервные клетки организуются в функциональные системы. Обратимся снова к рис. 1.2 и сравним организацию клеток в других тканях организма. Для железистых органов, например печени, основными функциями должны быть метаболическая и секреторная активность отдельных клеток; пространственное расположение клеток таких органов важно только с точки зрения транспорта веществ между клетками и кровью. В других же тканях, например коже, мышцах и кости, на первый план выступают механические факторы, а в таких органах, как легкие или почка, комбинируются метаболические и механические функции.

В нервной системе, как и в других органах, клетки выполняют многочисленные метаболические функции. Они также должны удовлетворять определенным требованиям относительно механической прочности. Однако нервная система имеет одну очень важную особенность: *нервные клетки участвуют в переработке информации.* Для выполнения подобных операций они должны быть организованы таким образом, чтобы передавать информацию по конкретным путям и объединять различные виды информации определенным образом. Именно эта сторона подчеркивалась во второй половине того определения, которое мы дали предмету нейробиологии.

На клеточном уровне можно выделить следующие свойства, существенно важные для того, чтобы нервные клетки могли выполнять эти функции. Во-первых, нервные клетки, как и большинство клеток, участвуют в обмене химическими веществами с окружающей средой; в круг этих веществ входят самые раз-

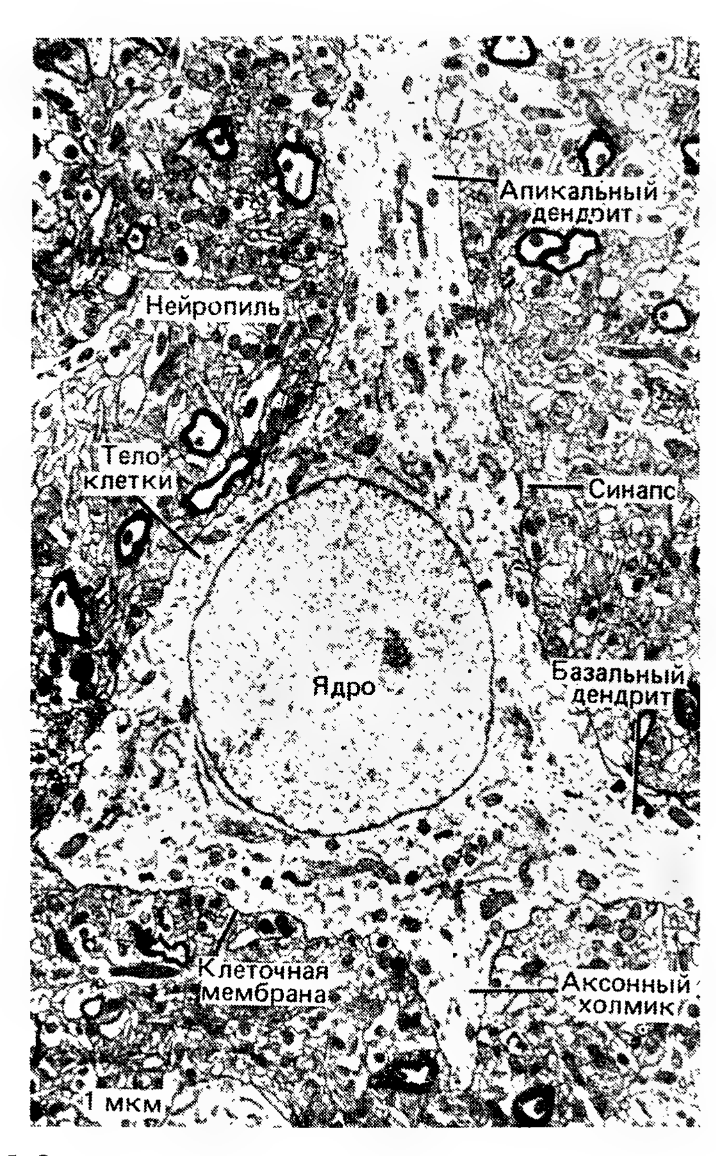


Рис. 1.5. Электронная микрофотография пирамидной клетки в зрительной коре крысы (с любезного разрешения St. Hersch, A. Peters).

нообразные молекулы — от ионов и метаболитов до пептидов и гормонов. Многие из этих веществ оказывают воздействие на всю клетку как целое, причем это влияние может сохраняться в течение длительного периода времени. Во-вторых, должны

быть еще и такие участки, которые служили бы для быстрой передачи сигналов между разными нервными клетками. Эти участки называются *синапсами*. В-третьих, должны существовать механизмы для приведения этих участков в действие. Это достигается при посредстве электрического тока или, чаще, химических медиаторов. В-четвертых, на активацию синапсов клетки должны давать какой-то ответ. Эти ответы носят название синаптических потенциалов; их интенсивность зависит от величины электрической или химической активации синапса. И наконец, должен существовать механизм для проведения активности в пределах клетки. Такое проведение осуществляется на небольших расстояниях с помощью локальных, или электротонических, потенциалов, интенсивность которых изменяется градуально и зависит от величины синаптической активности, или же с помощью импульсов — сигналов типа «всё или ничего», которые могут распространяться как на короткие, так и на дальние расстояния. Логически рассуждая, можно ожидать, что этих свойств окажется достаточно для функциональной организации нервных клеток. Указанные свойства можно считать элементарными свойствами нервных клеток и рассматривать последние как функциональные строительные блоки нервной системы.

Те свойства, которые мы перечислили, имеют отношение главным образом к передаче информации — именно тому процессу, который изучен наиболее подробно. Однако это только одна из функций, выполняемых нервной системой. Недавно начали исследовать то, как сами нервные клетки *генерируют* информацию, а также как они *хранят* ее и *извлекают* из памяти. Перечисленные функции — наиболее важные из тех, которые должны выполняться нервной системой любого организма.

Еще одна причина, по которой нервную клетку следует рассматривать как главный объект нейробиологии, состоит в том, что нервная клетка — это некоторый промежуточный уровень организации (рис. 1.6). Более низкий уровень организации — это органеллы клетки, еще более низкий — молекулярные процессы, управляющие взаимодействием клеток. Более высокий уровень организации — мультинейронные сети, в которые организованы отдельные клетки с целью выполнения определенных функций, таких, как зрительное восприятие или пищевые реакции. Еще более высокий уровень организации — это многочисленные перекрывающиеся сети, которые оказываются задействованными в поведении целостного организма, например в таких процессах, как сон, эмоции и мышление.

В этой книге особое внимание будет уделено способам соединения нервных клеток посредством синапсов, в результате чего образуются функциональные сети. Будет показано, что синаптические сети — это ключевое понятие, которое позволяет уяснить,

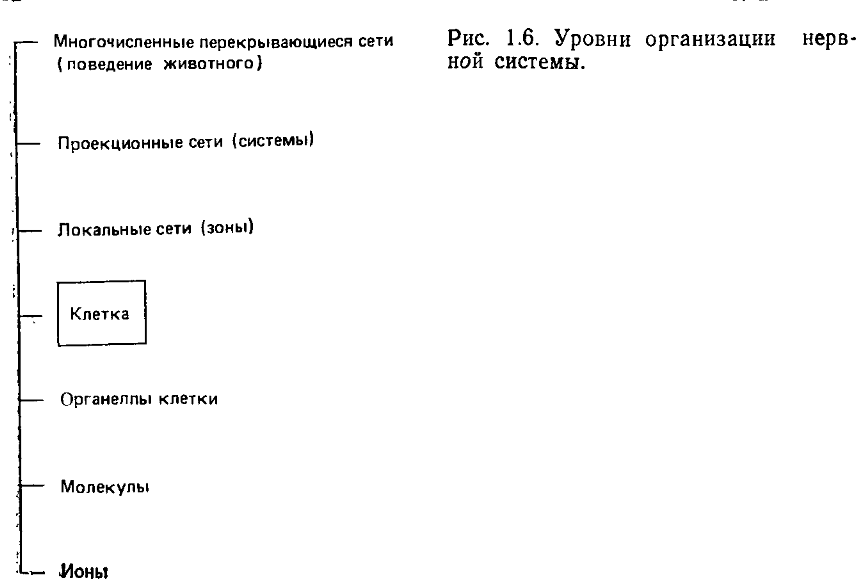


Рис. 1.6. Уровни организации нервной системы.

как нервные клетки осуществляют управление поведением. Мы увидим, что с этих позиций потребуется определенная модификация классического представления о нейроне как о независимой единице. Например, нейроны, подобно многим другим клеткам, связаны щелевыми контактами (электрическими синапсами), что позволяет небольшим молекулам свободно переходить из клетки в клетку. Было высказано соображение, что «именно ансамбль связанных друг с другом клеток, а не одиночная клетка, служит функциональной пространственной единицей для более мелких молекул цитоплазмы» (Loewenstein, 1981). Изучение химических синапсов тоже привело к изменению наших взглядов. Место старого представления о том, что каждый нейрон — это простая функциональная единица, получающая входные сигналы через синапсы на дендритах и отправляющая выходные сигналы по аксону, заняло более общее представление, согласно которому нейрон может иметь на своих дендритах и аксоне множество единиц для входа и выхода сигналов. Согласно этой точке зрения, именно такие синаптические единицы, включенные в мультинейронные сети и ансамбли, обеспечивают основу нервной организации (Shepherd, 1972). Одна из главных задач настоящей книги — это выявление такого рода сетей, которые лежат в основе различных форм поведения.

Другая задача книги состоит в том, чтобы сравнить такие сети у беспозвоночных и позвоночных. Такое сравнение позволит установить основные принципы их организации. Для тех, кто интересуется биологией в широком смысле, беспозвоночные демонстрируют разнообразные решения задач адаптации, что



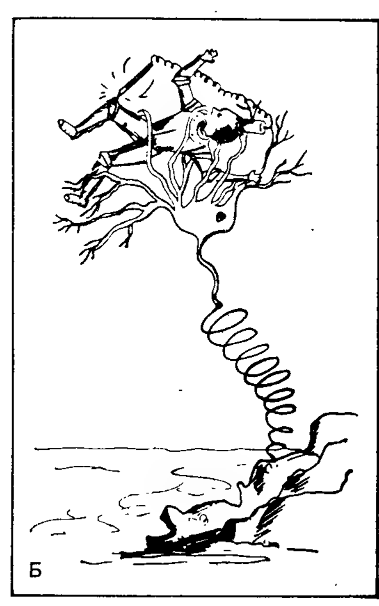


Рис. 1.7. Выразительный рисунок Куффлера, сделанный в первые годы современного этапа развития нейробиологии. Вооруженный надежным микроэлектродом, Дон Кихот хочет раскрыть секреты нейрона (А), однако оказывается, что нейрон активно защищается (Б). (Kuffler, 1958.)

интересно само по себе, независимо от того, есть ли связь между беспозвоночными и позвоночными. Те же, кто главным образом интересуется позвоночными, должны не забывать предостережения Бэррингтона (E. J Barrington):

> «Изучение одних только позвоночных... ничего или почти ничего не может дать для понимания происхождения позвоночных, а также происхождения принципов биологической организации, которые определяют направление их адаптивной эволюции. Изучение только позвоночных, привлекательное при нашей склонности к антропоцентризму, способно ввести в заблуждение. Оно легко может привести к сверхоптимистичным обобщениям на основании ограниченных данных, полученных на некоторых видах лабораторных млекопитающих, которые выбраны только потому, что с ними удобно работать и они ведут себя достаточно послушно. Поэтому, если мы хотим взять на вооружение огромные успехи современной биологии,... в качестве одного из необходимых и существенных условий нам нужно обеспечить как можно более широкое понимание принципов организации животных».

И наконец, для тех, кто интересуется главным образом человеком, нужно сказать следующее. Когда в заключительных главах этой книги мы будем рассматривать высшие психические функции, мы увидим, что наше понимание опирается на те принципы организации нейронных сетей, которые были установлены в предыдущих главах (рис. 1.7).

Исходя из сказанного, мы сделаем в следующих главах крат-

кий обзор нервных систем беспозвоночных и позвоночных. Во второй части книги будут рассмотрены элементарные свойства, общие для всех нервных клеток (об этом говорилось выше). Это позволит подготовить почву для обсуждения вопроса о том, как на основе этих свойств может быть обеспечена организация функциональных систем. По каждой из таких систем мы будем приводить для сравнения примеры, относящиеся к беспозвоночным и позвоночным, а заканчивать обсуждение на примере человека. Сначала мы будем рассматривать вопросы обработки информации, поступающей от органов чувств, затем вопросы управления двигательной активностью, и закончим рассмотрением центральных систем, служащих для генерации поведения и управления им.

Литература

В списке литературы, который печатается в конце каждой главы, перечислены те источники, которые упоминались в тексте или в подписях к рисункам. За основным списком следует дополнительный, в котором приводятся другие материалы на ту же или близкую тему.

Barrington E. J. W., 1979. Invertebrate Structure and Function, New York, Wiley.
Haymaker W. (ed.), 1953. The Founders of Neurology, Springfield, Ill., Charles C. Thomas. Интересные сжатые описания деятельности ряда хорошо известных исторических личностей.
Kuffler S. W., 1958. Synaptic inhibitory mechanisms. Properties of dendrites and problems of excitation in isolated sensory nerve cells, Exptl. cell Res. Suppl., 5, 493—519.
Liddel E. G. T., 1960. The Discovery of Reflexes, Oxford University Press.
Loewenstein W. R., 1981. Junctional intercellular communication: The cell-to-cell membrane channel, Physiol. Rev., 61, 829—913.
Locy W. A., 1915. Biology and Its Makers, New York, Henry Holt.
Peters A. S. L. Palay, H. de Webster, 1976. The Fine Structure of the Nervous System, New York, Harper and Row. Основные современные данные в пользу нейронной теории; приводятся электронные микрофотографии срезов нервной ткани.
Shepherd G. M., 1972. The neuron doctrine: a revision of functional concepts, Yale J. Biol. Med., 45, 584—599.
Sherrington C. S., 1935. Santiago Ramón y Cajal, 1852—1934. Obituary Notices of the Roy. Soc. of London, no. 4, 425—441.
Sholl D. A., 1956. The Organization of the Cerebral Cortex, London, Methuen.
Waldeyer W., 1891. Über einige neuere Forschungen in Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems, Deutsche Med. Woch., 1352—1356. Именно в этой работе было введено слово «нейрон».

Рекомендуемая дополнительная литература

Boring E. G., 1950. A History of Experimental Psychology, New York, Appleton. Книга несколько устарела, но хороша для ознакомительного чтения.
Cajal S. Ramón y, 1937. Recollections of my Life, Trans. by E. H. Craigie and J. Cano, Philadelphia, University of Pennsylvania. Живо написанная автобиография одного из наиболее выдающихся нейроанатомов.
Granit R., 1967. Charles Scott Sherrington, An Appraisal, New York, Doubleday. Взволнованный рассказ об одном из самых знаменитых нейрофизиологов.
Tower D. B., 1958. Origins and development of neurochemistry, Neurology 8, Suppl., 1, 3—31. История вопроса вплоть до начала современной эпохи исследований по этой теме.

2

Сравнительный обзор беспозвоночных

Подсчитано, что в настоящее время животный мир состоит примерно из двух миллионов различных видов. Человек, начавший изучать нейробиологию или другую область биологии, вскоре понимает, что огромное число видов животных есть отражение двух противоположных тенденций в эволюции живых организмов. Одной тенденцией является развитие специализации, или *дифференциации*, клеток, тканей и органов, что позволяет животным завоевывать жизненное пространство почти в любом месте окружающей среды. Другая тенденция — стремление каждого организма сохранять себя как некоторое *единое целое*, несмотря на возникающие полярности специализации и несмотря на постоянную конкуренцию со стороны других животных.

Каждый вид животных по-разному сочетает две эти противоположные тенденции, и это различие между видами отражается в строении и функциях разных органов, включая и нервную систему. Как специалисты в области нейробиологии мы должны в принципе интересоваться нервной организацией во всех ее проявлениях и у самых разных видов животных. Однако на практике интересы ученых оказываются гораздо более узкими. Например, эколог может интересоваться в основном насекомыми или рыбами, специалист в области молекулярной биологии — используемым в качестве объекта круглым червем, а ученый, связанный с медициной, — человеком. У начинающего нейробиолога может возникнуть ощущение, что при изучении одного лишь вида животных сложностей встречается и так достаточно — что уж тут говорить об изучении многих других видов. Кроме того, при изучении любого вида животных выявляются общие принципы, которые в определенной степени применимы к большинству или ко всем остальным видам. Однако животные одного определенного вида демонстрируют только одно из решений упомянутых выше проблем дифференциации и интеграции; поэтому, ограничившись изучением только одного или нескольких видов животных, мы неизбежно достигнем лишь ограниченного знания соответствующих механизмов и их поведенческой значимости.

Есть еще одна причина, почему важно изучать разные нервные системы — это то, что они различаются по степени своей

пригодности для экспериментального исследования. Предположим, например, что мы хотим изучить механизм нервного импульса. Как мы узнаем из главы 7, для такого эксперимента требуется делать отведения электрической активности с помощью микроэлектрода с очень тонким кончиком, помещенного в отдельный аксон. Тогда становится ясно, что человек является весьма неподходящим объектом для такого эксперимента — аксоны в его нервной системе сравнительно тонкие (самые толстые не толще человеческого волоса); кроме того, нерв человека чрезвычайно неудобен для введения сверхтонкого микроэлектрода; а на длительный наркоз, хирургическое удаление части черепа и внедрение электродов в свой мозг вряд ли кто согласится. Напротив, у некоторых видов животных, таких как дождевой червь и кальмар, имеются «гигантские аксоны» диаметром до 1 мм (т. е. сравнимые по толщине с грифелем карандаша). Эти аксоны легко отпрепарировать и ввести в них сравнительно большие электроды. В связи с этим детальный анализ механизма нервного импульса был выполнен именно на таких гигантских аксонах, а полученные результаты были перенесены на аксоны других животных.

Такой исследовательский прием обычен при изучении биологии. Это знает каждый, кто знаком с современными теориями в области молекулярной генетики, в основу которых легли результаты экспериментов на простых организмах вроде бактерий, грибов и вирусов. Аналогичная стратегия лежит в основе использования простых нервных систем беспозвоночных и низших позвоночных при изучении клеточных механизмов, участвующих в реализации многих сторон и форм поведения. Это будет ясно из материала последующих глав.

Таким образом, область нейробиологии охватывает жизнь животных во всех ее проявлениях, пытаясь найти ответы на свои вопросы везде, где это возможно, и, объединяя добытые сведения разнообразными способами, разгадать загадку «нервной организации». Для того чтобы воспринимать этот обширный и разнообразный материал, нам необходимо познакомиться с законами эволюции и с принципами классификации организмов.

Предшественники беспозвоночных

Самыми древними клеточными организмами, которые можно встретить в виде окаменелостей, являются бактерии и сине-зеленые водоросли, существовавшие на Земле примерно 3 млрд. лет назад. Эти *прокариоты* (клетки без ядер) образуют царство Монега. По-видимому, в последующие 1,5 млрд. лет это был единственный тип клеточных организмов, населяющих Землю. Затем на Земле появились *одноклеточные эукариоты* (клетки, содержащие ядро); к ним относятся простейшие. Наряду с ядром появилось множество других специализированных приспособлений: сформировались хромосомы, репликативный и репродуктивный механизмы митоза и мейоза, цитоплазматические органеллы типа митохондрий и эндоплазматического ретикулума, жгутики, содержащие микротрубочки; развилась также способность к фагоцитозу (поглощение твердых частиц), пиноцитозу (образование небольших везикул, вносящих в клетку внеклеточную жидкость), амебоидному движению и свойство раздражимости.

Способность отдельных клеток к специализации своей структуры и функций позволила эволюции сделать еще один значительный шаг — появились *многоклеточные эукариоты*. Этот переход произошел на нескольких уровнях: из *клеток* организовались *ткани*, путем объединения разных тканей образовались *органы*, а объединение различных органов дало целостный *организм*. Организмы, достигшие данного уровня сложности, именуются многоклеточными и образуют знакомые всем царства растений, грибов и животных.

В определении нейробиологии подчеркивалось, что при образовании нервной системы происходит взаимодействие нервных клеток. В связи с этим основное внимание мы уделим многоклеточным организмам из царства животных. Это царство разделяют примерно на 30 главных групп, называемых типами. Сильно урезанный перечень этих типов приведен в табл. 2.1. Главными типами в этом перечне считаются четыре: круглые черви, членистоногие, моллюски и хордовые. Они выделены как главные из-за того, что охватывают множество разных видов, а также по причине экологического характера — потому что они являются основными потребителями энергии, которая поступает на Землю от Солнца и посредством превращения в зеленых растениях запасается в земной биомассе. Привлекают внимание еще несколько типов, поскольку они дают представление об анцестральных (предковых) формах, которые имели ключевое значение на ряде этапов эволюции. Эти типы также включены в табл. 2.1.

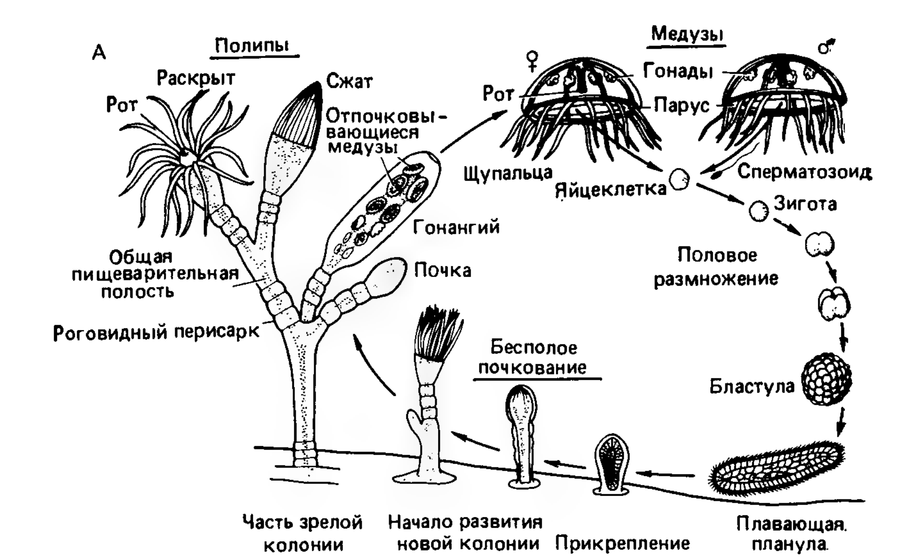
Каждая из этих основных групп животных будет в книге вкратце описана. При этом преследуется цель дать представление о плане строения нервной системы в каждой из групп. Этот внешний план, который замечается невооруженным глазом, называют общей морфологией данной системы. Общая морфология лишь отчасти отражает фактический способ построения системы из клеток и волокон, однако, как и в случае любого другого органа, логично начинать именно с нее. Для каждой из групп будут перечислены только наиболее важные признаки, а некоторым видам, изученным лучше других, будет уделено особое внимание.

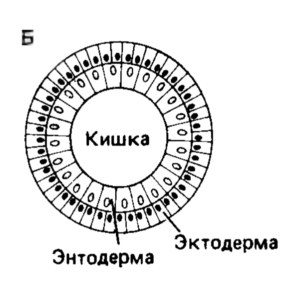
Таблица 2.1. Главные типы царства животных (Russell-Hunter, 1968)

Тип	Число видов	Примеры	Ключевые признаки
Кишечнополостные	11 000	Медузы, коралловые полипы	Диплобластическая организация (тканевый уровень)
Губки	4 200	Губки	
Плоские черви	15 000	Планарии	Триплобластическая организация (органный уровень); билатеральная симметрия
Круглые черви	80 000	Аскарида	
Кольчатые черви	9 000	Дождевой червь	Метамерная организация (сегментированное строение)
Членистоногие	800 000	Ракообразные, пауки, насекомые	Хорошо развитая нервная система
Моллюски	110 000	Улитки, устрицы, осьминоги	То же
Иглокожие	6 000	Морские звезды, морские ежи	Вторичноротые; выпячивания мезодермы, недетерминированное дробление
Полухордовые	100	Баланоглосс	Жаберные щели
Хордовые			
Хордовые беспозвоночные	2 000	Ланцетник, асцидии	Хорда (нередко только у личинок)
Позвоночные	43 000	Рыбы, амфибии, рептилии, птицы, млекопитающие	Хорошо развитая центральная нервная система

Тип кишечнополостных (Coelenterata)

Самыми примитивными многоклеточными являются кишечнополостные, которые появились в докембрийские времена примерно 700 млн. лет назад. Многие из них имеют сложный жизненный цикл. На рис. 2.1А показано, как из оплодотворенного яйца развивается личинка, называемая планулой, которая плавает с помощью ресничек, оседает, прикрепляется к дну, развивает «ствол» и превращается в одиночный полип, который путем бесполого размножения — почкования — развивается в колонию. От колонии могут отпочковываться медузы, имеющие колоколообразную форму. Медузы растут и перемещаются в поверхностный слой воды. Цикл завершается, когда первичные половые клетки медузы начинают превращаться в яйцеклетки или сперматозоиды. У некоторых видов стадия медузы является доминирующей, у других (например, у актиний — морских анемон) до-





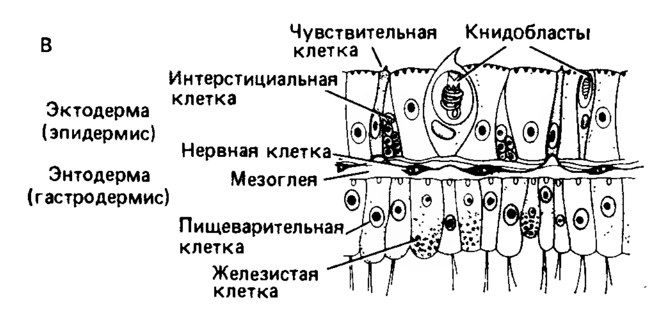


Рис. 2.1. Строение кишечнополостного. **А.** Жизненный цикл гидроида *Obelia* (Storter, 1943). **Б.** Поперечный разрез стенки медузы, состоящей из двух слоев клеток. **В.** Увеличенное изображение клеток в стенке тела. (Dobzhansky et al., 1977.)

минирует стадия прикрепленных полипов. Полипы могут выделять затвердевающее вещество, твердый экзоскелет, внутри которого они оказываются заключенными (пример — кораллы).

Из сказанного ясно, что не существует одного-единственного или нескольких видов, которые наиболее характерны или типичны для всех кишечнополостных. Примерно то же самое можно сказать применительно и к другим типам животных. Мы можем изучать их лишь на отдельных примерах, а сопоставляя отдельные примеры, можем делать заключение об общих принципах. Давайте, следуя такому подходу, рассмотрим более подробно медузу.

Основа клеточной организации медузы — два слоя клеток (рис. 2.1Б), наружный слой — *эктодерма* и внутренний — *энтодерма*. Поэтому медузу (а также гидру) называют *диплобластическим* организмом. Как показано на рис. 2.1В, некоторые клетки эктодермы специализируются для рецепции раздражителей, а некоторые для сокращения или для защиты (нематоцисты, или стрекательные клетки). Точно так же клетки энтодермы могут дифференцироваться на пищеварительные или железистые клетки. Эта дифференцировка, однако, неполная, поскольку обычно у таких клеток сохраняется несколько функций (например, отдельная клетка может быть одновременно и эпителиальной и сократительной). Кроме того, эти клетки не объединяются в органы. Можно поэтому сказать, что кишечнополостные в своей организации достигли тканевого уровня, но еще не органного.

Между эктодермой и энтодермой расположен слой неклеточного вещества, носящий название *мезоглеи*. В этом веществе помещаются нервные клетки, происходящие из эктодермы (рис. 2.1В). Отростки этих клеток распространяются на различные расстояния и образуют между собой синаптические контакты. Тем самым образуется двумерная нервная сеть, проходящая по всему телу медузы. Входами этой сети являются различные сенсорные клетки: сенсорные ямки (в основном для хеморецепции), глазки, или точечные глаза, для зрительной рецепции, тактильные сенсорные клетки и статоцисты для восприятия гравитации. Сами нервные клетки отличаются медленной спонтанной активностью. Выходы нервной сети идут к сократительным эпителиальным клеткам, расположенным под колоколом медузы, что обеспечивает медленные плавательные движения и рефлексы, восстанавливающие нормальное положение тела в пространстве. Активность, управляющая этими движениями, распространяется по нервной сети медленно и диффузно. У некоторых видов медуз отмечается объединение нервных клеток в небольшие рыхлые скопления, которые называются маргинальными (краевыми) тельцами; их можно рассматривать как примитивные ганглии, но центральной нервной системы у этих животных нет.

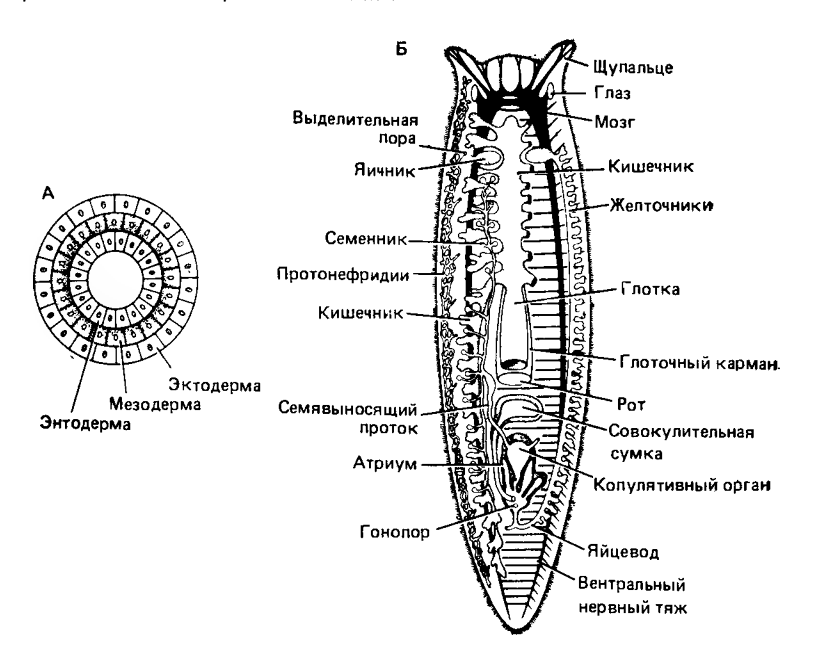


Рис. 2.2. Строение плоского червя. А. Поперечный разрез через стенку тела. Б. План строения тела. (Dobzhansky et al., 1977.)

Тип плоских червей (Platyhelminthes)

Следующим важным этапом эволюции были черви. Несмотря на то что первые из них, плоские черви, достаточно примитивны, они тем не менее характеризуются несколькими важными новыми чертами. В дополнение к эктодерме и энтодерме появляется третий зародышевый слой, *мезодерма*, что делает эти организмы *триплобластическими* (рис. 2.2А). Этот признак характерен и для всех других вышестоящих многоклеточных животных. Наличие мезодермы, видимо, является существенным для развития *органов*, которые содержат два или несколько типов дифференцированных клеток. Примерами в случае плоских червей служат выделительные органы (примитивные почки) и органы размножения (гонады). На рис. 2.2Б показана общая схема строения плоского червя. Ротовое отверстие червя используется одновременно и как анус, что напоминает схему строения кишечнополостных.

Плоские черви являются первыми животными с отчетливой *продольной осью*, головным и хвостовым концами, и в связи с этим они оказываются первыми животными с *билатеральной симметрией* относительно этой оси. Сенсорные клетки для хеморецепции и механорецепции распределены у них по всей поверх-

ности тела. На головном конце имеется группа вкусовых клеток и два «глаза» — небольшие ямки с расположенными в них светочувствительными клетками. У примитивных плоских червей нервные клетки образуют нервную систему, мало отличающуюся от нервной системы кишечнополостных. У более продвинутых форм в головной части тела имеется конгломерат нервных клеток, знаменующий собой появление центральной нервной системы. Называть ли его «мозгом», зависит от того, какие требования предъявляются в определении данного понятия. Как видно из рис. 2.2Б, нервные волокна, входящие в этот «мозг» и выходящие из него, объединяются в нервные тяжи. Двигательные нервные элементы подходят к пучкам мышечных клеток, которые расположены как продольно, так и кольцами, что позволяет осуществлять несложные движения типа ползания или плавания. При плавании, как и у планулы кишечнополостных, используется ресничный эпителий. Плоские черви демонстрируют простейшие ориентировочные рефлексы, однако во всем остальном их поведение довольно ограниченно (как упоминается в главе 30, к этим животным проявлялся интерес в связи с изучением механизмов памяти).

Сказанное выше относится к свободноживущим формам, таким как трехветвистые (Triclada) и многоветвистые (Polyclada) турбеллярии. Другие виды этого типа являются паразитами, например печеночная двуустка и ленточный червь, которые паразитируют у человека. У них наблюдаются удивительные адаптивные изменения, в том числе редукция или полное отсутствие органов чувств, нервных клеток и органов локомоции.

Тип кольчатых червей (Annelida)

Многообразие червей не исчерпывается плоскими червями. Мы можем, например, упомянуть довольно близких к ним нематод и ленточных червей. Все эти формы характеризуются лишь умеренными достижениями в плане эволюционного развития.

К сегментированным червям, составляющим тип кольчатых червей, относятся морские формы, такие, как полихеты (многощетинковые черви), наземные и пресноводные формы, такие как олигохеты (в том числе всем известный дождевой червь) и пиявки (в том числе медицинские). Кольчатые черви обладают рядом важных признаков, делающих их более сложными организмами. Они имеют *трубчатую кишку*, идущую от рта к анусу, благодаря чему пища проходит ряд последовательных стадий переваривания и всасывания. Тело *разделено на сегменты* (метамеры); каждый метамер может содержать набор органов, например мышц и нервных ганглиев, или же определенные внутренние органы (рис. 2.3). Сегментация связана с развитием *целома* — внутреннего отсека, заполненного жидкостью и выстланного мезотелием. Упомянутая выше триплобластичность проявляется здесь в том, что как сегментация, так и образование целома определяются клетками, которые дифференцируются из мезодермы. Все три характерных признака специализации — сквозная пищеварительная система, сегментация и целом — являются наиболее существенными отличительными чертами планов строения тела высших беспозвоночных, а также позвоночных.

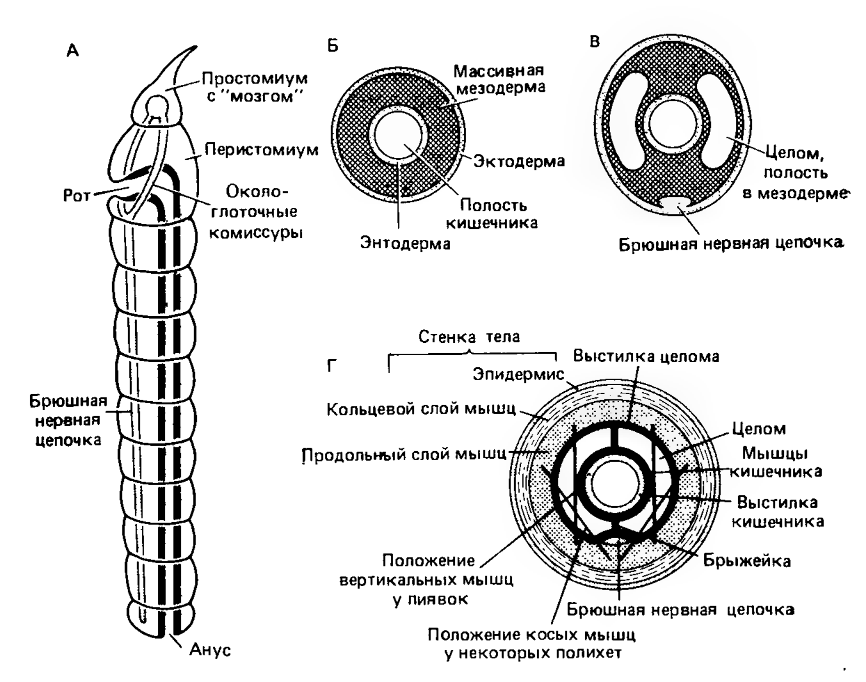


Рис. 2.3. Строение кольчатого червя. **А.** Схема неполовозрелого сегментированного червя. **Б.** Поперечный разрез сегмента на ранней стадии развития. **В.** Более поздняя стадия развития, на которой отмечается развитие целома и вентрального нервного тяжа. **Г.** Распределение мускулатуры у взрослого кольчатого червя. (Russel-Hunter, 1968.)

Тенденция, которая обнаружилась у плоских червей, — группировка нервных клеток в ганглии — наблюдается и у кольчатых червей. Об этих ганглиях уже можно сказать, что из них образуется настоящая центральная нервная система; при этом ганглии, расположенные в головной части тела, образуют мозг. (Пиявка имеет, кроме того, и хвостовой мозг!). В каждом метамере ганглии расположены попарно и билатерально, соединяясь комиссурами через среднюю линию. Соединение между метамерами осуществляется с помощью продольных тяжей, или коннектив, а с периферией — с помощью нервных корешков. Ганглии

организованы способом, типичным для большинства беспозвоночных: тела нервных клеток расположены около наружной поверхности, а ветви и синаптические соединения образуют нейропиль во внутренней части ганглия. Форма нейронов также характерна для беспозвоночных — у каждой клетки имеется одиночное толстое волокно, ветви от которого отходят в нейропиль, чтобы затем по коннективам или комиссурам направиться к другим ганглиям или в составе корешков нервов уйти на периферию. В ганглиях пиявки (как и у многих других беспозвоночных) некоторые клетки отличаются большой величиной и характерной формой, которую легко распознать, что облегчает выполнение на них электрофизиологических исследований.

Для восприятия раздражений имеются разные виды рецепторов. Некоторые из них специализируются на восприятии осязательных и болевых раздражений, ощущении давления и в целом образуют примитивную соматосенсорную систему, регистрирующую раздражение поверхности тела или стенок тела (см. гл. 13). Имеются также рецепторы, обеспечивающие чувство равновесия (статоцисты), рецепторы для обнаружения химических веществ (хеморецепторы) и для восприятия света (фоторецепторы). У некоторых видов фоторецепторы сосредоточены в четко обозначенных глазах. В моторном отношении кольчатые черви способны к выполнению разнообразных движений, среди которых — рытье ходов, ползанье (либо за счет перистальтических сокращений, либо с помощью параподий), «ходьба» с помощью присосок (как у пиявок) и плаванье. Эти движения оказываются более точными и сильными, чем у плоских червей, так как мышцы могут использовать в качестве опоры сегменты целома, образующего внутренний гидростатический скелет. Более подробно эти движения и управляющие ими нейронные механизмы будут рассматриваться в главе 21. У некоторых червей (например, у дождевого червя) существует система *гигантских нервных волокон*, которые идут продольно через все тело и позволяют осуществлять быстрые рефлексы типа вздрагивания или реакции избегания. Как упоминалось в начале этой главы, именно эти волокна — очень удобный объект для изучения механизмов нервного импульса.

Тип членистоногих (Arthropoda)

Впервые следы членистоногих животных, у которых появились *сочлененный наружный скелет* и *членистые конечности*, отмечаются в окаменелостях уже в период кембрия, примерно 580 млн. лет назад. Оба приспособления оказались чрезвычайно успешными; об этом свидетельствует тот факт, что членистоногие освоили почти все ниши в земной экосистеме и к ним относится более 80% всех видов существующих животных. Большая часть этих видов относится к насекомым. Другими главными группами являются паукообразные и ракообразные.

Хотя на первый взгляд членистоногие мало напоминают червей, при более тщательном знакомстве с ними становится ясно, что и те и другие имеют общий план строения (рис. 2.4). Поэтому можно говорить об эволюционной линии *кольчатые черви — членистоногие*. Помимо экзоскелета и подвижных конечностей, членистоногих отличает от кольчатых червей еще несколько важных признаков. Сегменты объединяются в отдельные части тела — голову, грудь и брюшко (не считая еще сегментированной хвостовой области). Разумеется, те же названия используются и при описании планов строения тела высших позвоночных. У членистоногих наблюдается дальнейшее увеличение размеров (и значения) головы. Эту тенденцию принято обозначать как *цефализация*. Наконец, конечности специализируются для выполнения различных двигательных функций. Большинство этих отличительных признаков схематически показано на рис. 2.4.

Из-за своих сравнительно больших размеров удобным объектом для знакомства с основными принципами организации тела членистоногих является речной рак. На рис. 2.5 схематически показаны основные части тела рака и его внутренние органы. На этом рисунке можно увидеть большинство тех отличительных признаков членистоногих, о которых говорилось выше. Кроме того, можно заметить, как по сравнению с кольчатыми червями усложнился сквозной пищеварительный канал. Дыхание осуществляется посредством жабр. Кровеносная система незамкнутая: сердце нагнетает кровь через артерии, и она поступает в полость, называемую гемоцелем, откуда снова возвращается к сердцу через вены. Целом присутствует в рудиментарном состоянии или вообще отсутствует: по-видимому, жесткий экзоскелет успешно заменяет внутренний гидростатический скелет.

Эти и другие физиологические адаптации следует иметь в виду при рассмотрении нервной системы. На рис. 2.5 можно видеть, что нервная система рака по организации весьма сходна с нервной системой кольчатых червей — самый передний ганглий лежит дорсальнее рта, а остальные ганглии — на вентральной стороне, образуя брюшную нервную цепочку. Самые крупные ганглии — дорсальный, называемый церебральным (он получает входы от антенн и антеннул), и подглоточный, который иннервирует ротовую область. Считают, что эти два ганглия образуют мозг.

На примере рака хорошо прослеживается тенденция к дифференцировке рецепторов. Главными среди специализированных органов являются сложные глаза, расположенные на подвижных

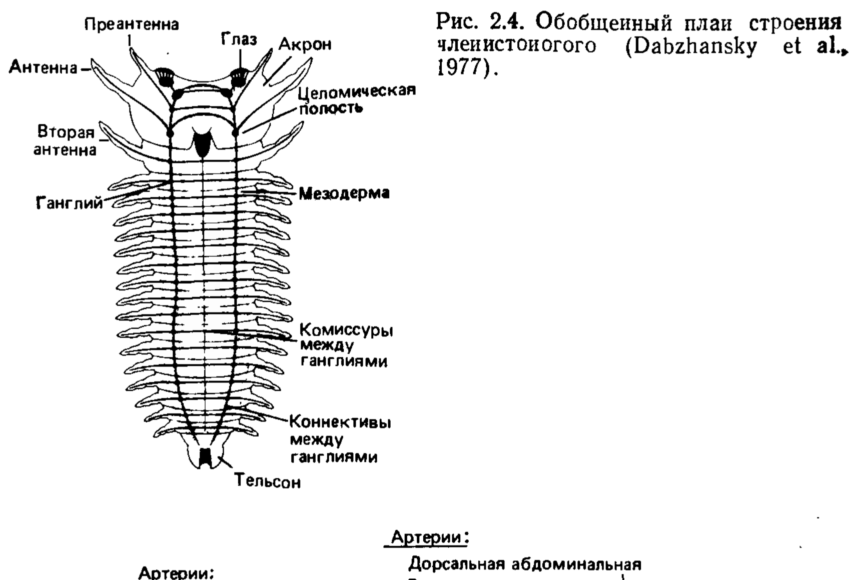


Рис. 2.4. Обобщенный план строения членистоногого (Dabzhansky et al., 1977).

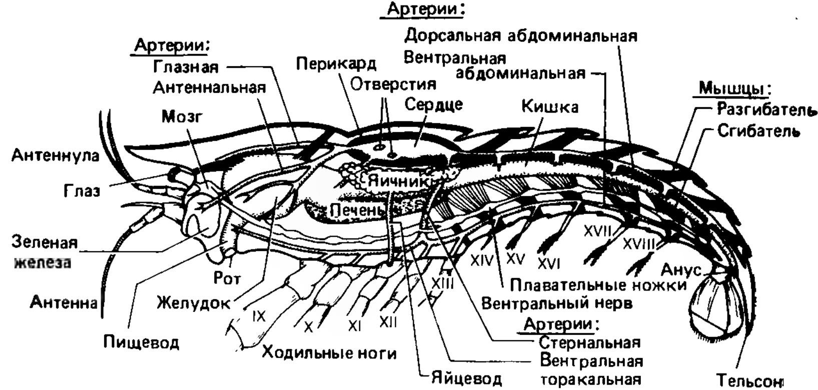


Рис. 2.5. Главные системы органов речного рака (Storer, 1943).

стебельках, антенны, несущие хеморецепторы, и статоцисты. Имеется также несколько типов механорецепторов, управляющих движениями членистых конечностей: рецепторы связок, хордотональные органы и рецепторы растяжения. Клетки рецепторов растяжения рака особенно удобны как объект для исследования свойств нейрона (гл. 8) и механизмов рецепции раздражений (гл. 14). Сенсорные входы направляются в нервные ганглии, где подвергаются обработке и интегрируются с другими сигналами, участвующими в процессах управления движениями. Управление мышцами осуществляется не только посредством таких центральных взаимодействий, но также и посредством взаимодействий между возбуждающими и тормозными волокнами,

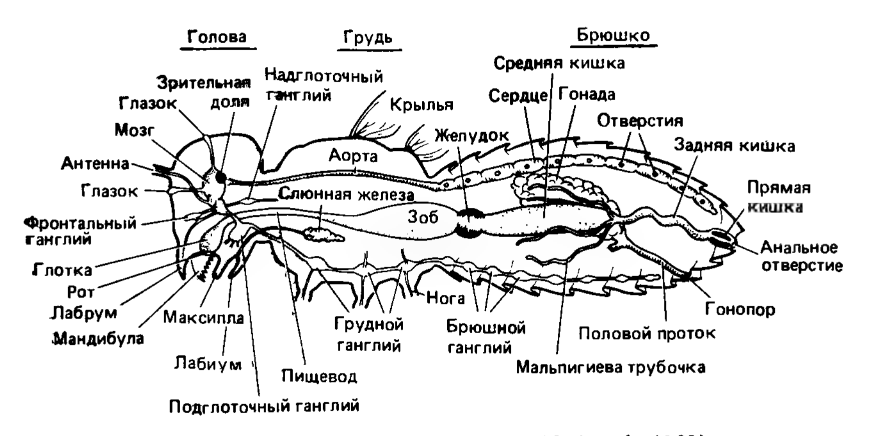


Рис. 2.6 Главные системы органов насекомого (Oldroyd, 1969).

которые оканчиваются на самих мышцах. Таким образом, у членистоногих имеется как периферический, так и центральный механизм управления движениями. Этот вопрос будет обсуждаться в части IV. В двигательную систему входят также сердечный ганглий, участвующий в управлении сокращениями сердца (гл. 19), и система гигантских волокон, обеспечивающих быстрые движения хвоста при реакции избегания (гл. 20).

Если мы обратимся теперь к насекомым, то обнаружим, что они имеют сходный план строения (рис. 2.6), хотя их тело и видоизменено многочисленными модификациями. Что касается нервной системы, то у насекомых церебральные ганглии еще сильнее сливаются друг с другом, причем можно выделить несколько отделов — протоцеребрум, получающий входы от глаз, дейтоцеребрум, получающий вход от антенн, и тритоцеребрум, который иннервирует переднюю часть пищеварительного канала и область головы (рис. 2.7). На гистологическом срезе мозга (рис. 2.8) видна сложная внутренняя структура — различные группы тел нейронов, нейропиль и пучки волокон. Среди наиболее важных структур, видимых на таком срезе, можно выделить антеннальные доли, куда ведет обонятельный вход, и массивные области нейропиля — стебельчатые тела (corpora pedunculata), которые служат сложными ассоциативными зонами. Особенно хорошо у насекомых развиты глаза и относящиеся к зрению нейронные пути в зрительной доле. Конечности высокоспециализированные, и с их помощью реализуются самые разные функции — полет, ходьба, прыжки, манипулирование и даже звуковая сигнализация. Крупные ганглии грудного отдела, где прикрепляются крылья и конечности, служат важными центрами интеграции сенсорных сигналов и управления движениями.

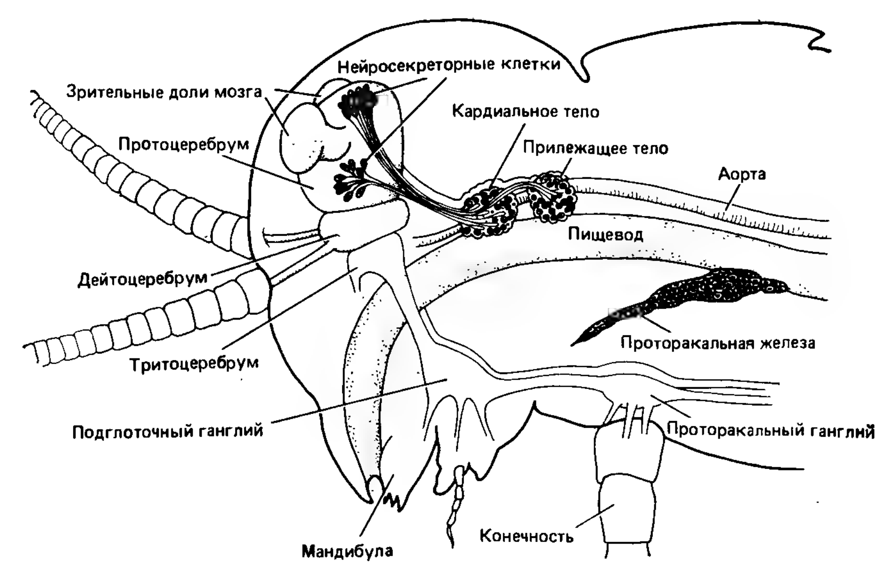


Рис. 2.7. Увеличенная схема головы насекомого, его мозга и эндокринных органов (Wells, 1968).

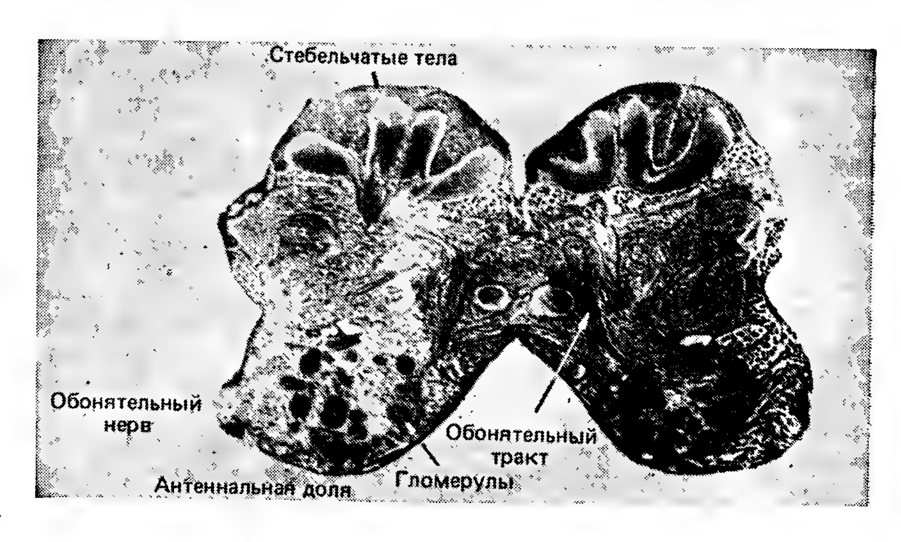


Рис. 2.8. Поперечный срез дейтоцеребрума таракана *Periplaneta americana* (микрофотография J. Boeckh).

Наряду с нервными центрами и сетями волокон мозг насекомых (а также и других членистоногих) использует для управления различными процессами нейроэндокринные органы. Главными из них являются парные кардиальные тела (corpora cardiaca). Они расположены сзади мозга (см. рис. 2.7) около аорты (отсюда и название «кардиальные») и соединены с мозгом посредством нервного ствола. В нервных клетках мозга синтезируются гормоны, которые поступают по аксонам упомянутого ствола в секреторные терминали, расположенные в кардиальных телах. Нейрогормоны секретируются нервными окончаниями, другие гормоны — клетками самого кардиального тела; те и другие выводятся в кровь. Все это позволяет считать кардиальные тела нейрогемальным органом. С кардиальными телами связаны прилежащие тела (corpora allata), являющиеся смешанным нейроэндокринным и эндокринным органом. Их часто рассматривают как главные органы, осуществляющие нейроэндокринную и эндокринную регуляцию у членистоногих, аналогично гипофизу у позвоночных. В процессе развития большинство насекомых проходит стадию личинки, которая сильно отличается от взрослого организма, что требует значительной перестройки всего тела, включая и нервную систему. Этот процесс известен как *метаморфоз* и осуществляется под контролем нейрогемальных органов (гл. 10). Мы будем также рассматривать роль этих органов в регуляции репродуктивных функций (гл. 25 и 28).

Следует отметить, что некоторые насекомые достигли вершины эволюции беспозвоночных, образуя сообщества, в которых существует разделение труда между разными специализированными типами особей. Такими *общественными насекомыми* являются муравьи, пчелы и осы. В последующих главах будут описаны некоторые механизмы адаптации и соответствующие нервные механизмы, реализующие у этих насекомых специфические общественные функции.

Мы представили лишь краткий обзор нервной системы членистоногих. Разнообразие этого типа выражается в наличии огромного числа видов, чему соответствует и разнообразие упомянутых здесь характерных признаков. Для удобства приведем сводную таблицу (табл. 2.2).

Тип моллюсков

Прежде чем переходить к позвоночным, мы должны рассмотреть еще одну большую группу беспозвоночных — моллюсков (в переводе — мягкотелые). В этом типе имеется несколько примитивных классов и три главных: брюхоногие моллюски (Gastropoda), двустворчатые моллюски (Bivalvia) и головоногие моллюски (Cephalopoda). Всего моллюсков насчитывается до

Таблица 2.2. Тип членистоногих (Storer, 1943; Keaton, 1972)

Систематические группы	Примеры	Основные признаки
Подтип Trilobita	Трилобиты (вымершие)	Тело состоит из трех главных отделов
Подтип Chelicerata	Мечехвост (*Limulus*);	Тело состоит из двух главных отделов; клешни (хелицеры)
Подтип Mandibulata		Челюсти; антенны
Класс Crustacea	Рак (*Astacus*); омар (*Homarus*); краб (*Carcinus*); рачки (*Daphnia*); морской желудь (*Balanus*)	
Класс Myriapoda	Многоножки	
Класс Insecta		Тело состоит из трех частей
Отряд Orthoptera	Тараканы (*Periplaneta*); кузнечики (Acrididae); цикадовые (Cicadidae); сверчок (*Gryllus*); термиты (*Macrotermes*)	
Отряд Odonata	Стрекоза (*Aeschna*)	
Отряд Hemiptera	Клопы (*Rhodnius*)	Колюще-сосущий ротовой аппарат
Отряд Lepidoptera	Бабочки (*Danaus, Bombyx*)	
Отряд Coleoptera	Жуки (*Dytiscus*)	
Отряд Diptera	Мухи (*Musca*; *Drosophila*); комары (Culicidae)	
Отряд Hymenoptera	Пчелы (*Apis*); осы; муравьи (*Monomorium*)	Общественные насекомые

80 000 видов, что делает этот тип вторым по величине в животном царстве.

Основной план строения моллюсков проще всего понять на примере примитивного хитона. На рис. 2.9 схематично показано вскрытое тело хитона. Здесь видны три основные части тела: голова-нога, висцеральный мешок и мантия. *Ногу* вместе с *головой* можно рассматривать как сложный мышечный орган, осуществляющий передвижение и содержащий на переднем конце (голова) большую часть органов чувств и нервных клеток. В *висцеральном мешке* размещены органы пищеварения, выделения и размножения. *Мантия* — защитный покров, расположенный над двумя другими частями тела. Наличие продольной оси тела и сквозного пищеварительного тракта позволяет думать, что моллюски имели общего предка с беспозвоночными в линии кольчатые черви — членистоногие. Мантия выделяет ве-

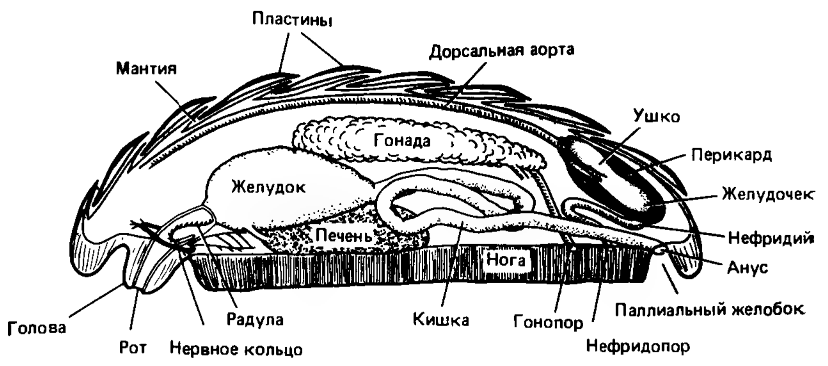


Рис. 2.9. Строение примитивного моллюска хитона (Alexander, 1979).

щество, образующее раковину, обычно имеющуюся у брюхоногих и двустворчатых моллюсков. Внутри мантии есть полость, в которой находятся ктенидии — перистые жабры, характерные для моллюсков органы дыхания.

Удобно рассматривать моллюска фактически как двух животных — мышечное животное (голова-нога) и передвигающееся на нем висцеральное животное. Такая конструкция кажется примитивной и громоздкой. Однако в экосфере имеется немало условий, к которым подобные создания прекрасно приспособлены (что подтверждается большим числом видов). Имеется много конкретных вариантов приспособления, например защитная раковина может полностью закрываться, при необходимости пряча все животное (например, у двустворчатых моллюсков). В другом крайнем случае раковина может редуцироваться или совсем исчезнуть, как у слизней и осьминогов.

Что касается нервной системы, то ее сложность у моллюсков может быть различной: у примитивных форм она находится на уровне плоских червей, а у головоногих — на уровне, наивысшем среди беспозвоночных. Рассмотрим для начала сравнительно простого брюхоногого моллюска — морского зайца (*Aplysia*). Как видно из рис. 2.10, его нервная система состоит из четырех пар *головных ганглиев* — буккальных, церебральных, плевральных и педальных, которые сгруппированы вокруг пищевода, и нескольких отдаленных ганглиев. Пары ганглиев соединяются между собой комиссурами, а с другими ганглиями — коннективами как у кольчатых червей и членистоногих. *Буккальный* ганглий иннервирует рот и передний отдел пищеварительного канала; *церебральный* иннервирует глаза и щупальца; *плевральный* и *педальный* иннервируют ногу. Отдельно от них расположен *абдоминальный* (брюшной) ганглий, который иннервирует органы висцерального мешка. Органами чувств ноги являются два маленьких глаза, парные хеморецепторные органы и ме-

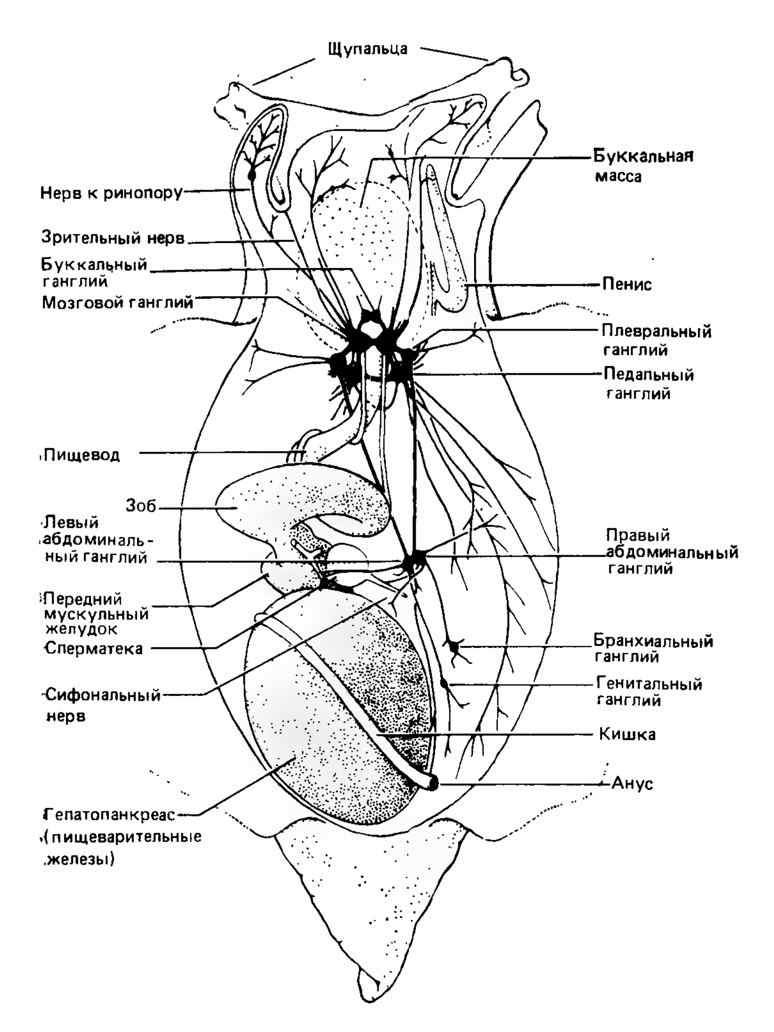


Рис. 2.10. Нервная система брюхоногого моллюска морского зайца (*Aplysia*) и ее связи с разными органами (Kandel, 1976).

ханорецепторы. В висцеральном мешке имеется специальный рецепторный орган, осфрадий, для определения осмолярности и химического состава морской воды в мантийной полости. Двигательное поведение «мускульного животного» управляется упомянутыми выше головными ганглиями и включает простые движения и рефлексы, участвующие в локомоции, пищевом и половом поведении. На краю мантии имеется также чернильная железа, которая позволяет выбрасывать при обороне чернильную завесу.

Другими представителями этого класса являются голожаберные (например, *Tritonia*), крылоногие (например, *Clione*) и легочные (например, виноградная улитка *Helix*). У всех этих моллюсков единый план строения, описанный в общих чертах выше. В то же время в размерах и сочетаниях разных ганглиев имеются существенные различия. У этих видов сравнительно легко изолировать нервную систему и проводить на ней эксперименты. По этой причине моллюски — излюбленный объект для изучения нейронных и синаптических механизмов поведения в простых модельных условиях. Эти вопросы будут подробно рассмотрены в ряде последующих глав.

В заключение рассмотрим необычный пример — головоногого моллюска. Характерные приспособительные признаки осьминога (рис. 2.11) — потеря раковины, появление длинных щупалец в области головы, а также развитие мантийного мышечного сифона для накачивания воды. Как и у других моллюсков, центральная нервная система расположена вокруг пищевода. Ганглии сильно увеличены и, слившись, образуют настоящий мозг (рис. 2.12). Из органов чувств самого высокого уровня развития достигают глаза, и соответственно зрительные ганглии превращаются в сложные зрительные доли мозга, которые становятся самыми крупными его отделами. Нейроны зрительной доли дифференцируются на ряд форм, сильно отличающихся от обычных униполярных нейронов, характерных для беспозвоночных (см. гл. 17). В отличие от брюхоногих моллюсков головоногие — это активные, стремительные животные. Механизм движения их заключается в выбрасывании воды через сифон по принципу реактивного движения, что ставит моллюсков в ряд самых быстрых морских животных как при нападении, так и при избегании опасности. Бегству способствует система гигантских волокон, особенно хорошо развитая у кальмара. Кальмар дал нейрофизиологам возможность экспериментировать на гигантском аксоне, что очень важно для изучения нервного импульса.

Из беспозвоночных осьминог имеет самый большой мозг, примерно равный по величине мозгу рыбы. Число нервных клеток в мозге осьминога достигает 170 млн. Такой мозг позволяет осуществлять управление различными видами поведения, о чем пойдет речь в дальнейшем. Таким образом, сложный мозг осьминога вполне достоин того, чтобы им завершить обзор беспозвоночных.

Литература

Alexander R. A., 1979. The Invertebrates, London, Cambridge.
Dobzhansky T., Ayala F. J., Stebbins G. L., Valentine J. W., 1977. Evolution, San Francisco, Freeman.

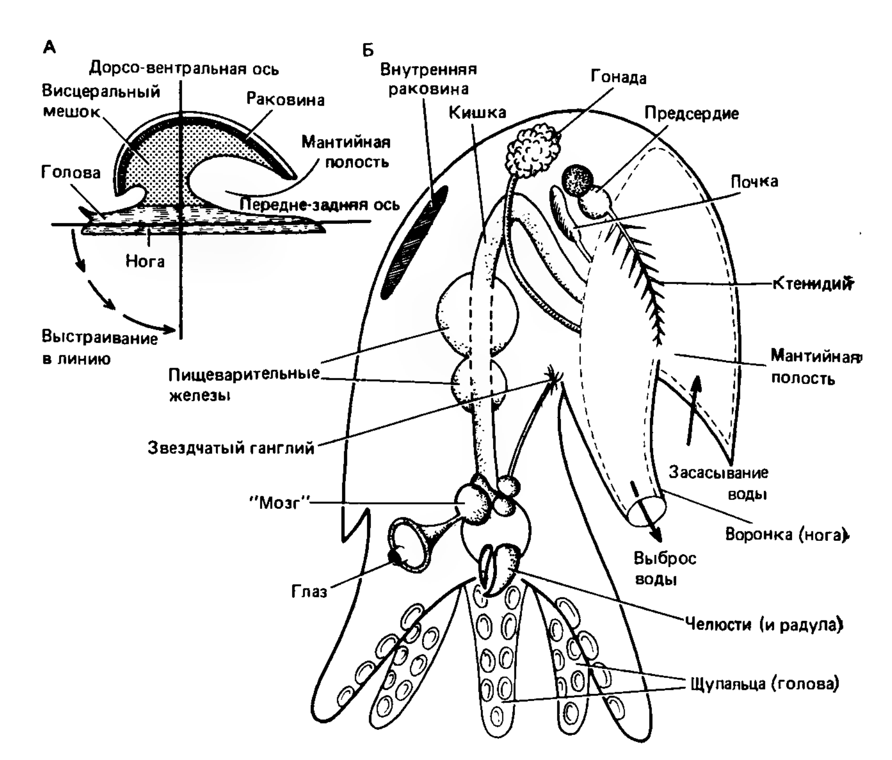


Рис. 2.11. Строение головоногого моллюска. А. Архетип моллюска. Стрелками указана переориентация головы-ноги в процессе эволюции, в результате чего этот отдел располагается вдоль оси висцерального мешка. Б. Схема строения тела современного головоногого моллюска. (Russell-Hunter, 1968.)

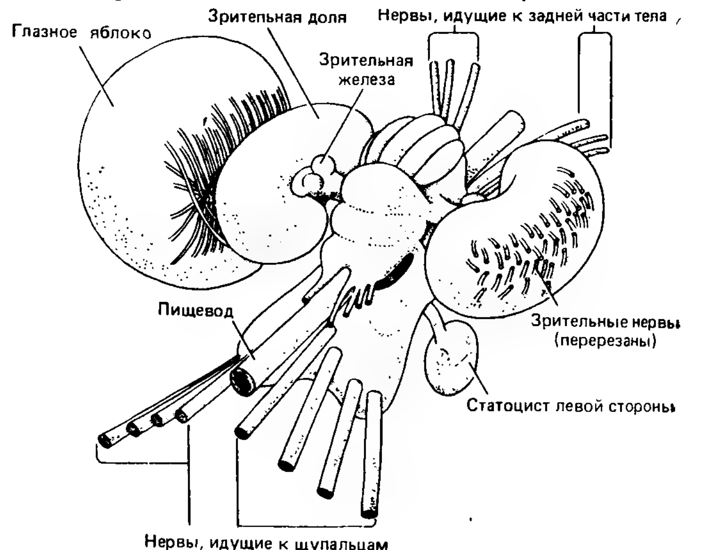


Рис. 2.12. Мозг осьминога (Wells, 1968).

Kandel E. R., 1976. Cellular Basis of Behavior, San Francisco, Freeman.
Oldroyd H., 1962. Insects and Their World, Chicago, Chicago.
Russel-Hunter W. D., 1968. A Biology of Lower Invertebrates, New York, Macmillan.
Storer T. I., 1943. General Zoology, New York, McGraw-Hill.
Wells M., 1968. Lower Animals, New York, McGraw-Hill.

Рекомендуемая дополнительная литература

Barrington E. J. W., 1979. Invertebrate Structure and Function, New York, Wiley.
Bullock T. H., Horridge A., 1965. The Structure and Function of the Nervous System in Invertebrates, San Francisco, Freeman.
Hanström B., 1928. Vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbellosen Tiere, Berlin, Springer.
Keeton W. T., 1980. Biological Science, New York, Norton.
Kuhlenbeck H., 1967. The Central Nervous System of Vertebrates. Vol. 2, Invertebrates and Origin of Vertebrates, New York, Academic.

3

Сравнительный обзор позвоночных

Предшественники позвоночных

Общим признаком многих животных служит наличие костной оси, к которой крепятся другие элементы внутреннего скелета. Эта ось состоит из множества мелких костей, называемых позвонками; все животные с такой конструкцией скелета носят название позвоночных. Отдельные части скелета служат местами прикрепления для мышц, а некоторые обеспечивают также частичное прикрытие для внутренних органов.

Позвоночные впервые появляются в окаменелостях ордовикского периода, на несколько десятков миллионов лет позже появления первых беспозвоночных (рис. 3.1). По этой причине, а также ввиду определенного сходства между позвоночными и высшими беспозвоночными (наличие продольной оси, билатеральной симметрии, сегментации тела, специализированной нервной системы, обеспечивающей восприятие внешних раздражений и сложное двигательное поведение), о чем говорилось в предыдущей главе, могло бы показаться, что имеется прямая эволюционная линия, ведущая от высших беспозвоночных (членистоногих) к позвоночным. Однако происхождение позвоночных оказывается гораздо сложнее.



Рис. 3.1. Упрощенная схема эволюционных отношений беспозвоночных и позвоночных животных (Keeton, 1980).

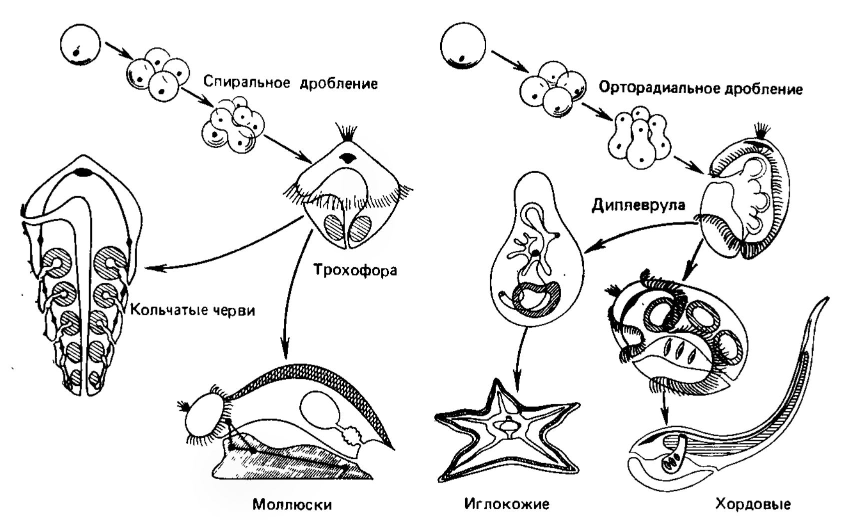


Рис. 3.2. Родственные отношения между беспозвоночными и позвоночными, обнаруживаемые на ранних стадиях развития (Wells, 1968).

Ключ к их происхождению был найден при анализе другого типа беспозвоночных — иглокожих. Хотя наше тело мало напоминает взрослую морскую звезду или другое животное этого типа, сходство проявляется в развитии зародыша. Как видно из рис. 3.2, имеется несколько черт эмбриогенеза, по которым морская звезда похожа на позвоночных, но отличается от высших беспозвоночных. Сюда относятся радиальное недетерминированное дробление оплодотворенного яйца, способ образования целома и судьба бластопора. Последняя служит даже основой для разделения всех высших многоклеточных на первичноротых (бластопор становится ртом животного) и вторичноротых (бластопор становится анусом). В этой точке эволюционного процесса происходит четкое расхождение, что схематически показано на рис. 3.1. Еще одной подсказкой к решению загадки происхождения позвоночных является тот факт, что покрытая ресничками личинка иглокожих фактически неотличима от личинки некоторых животных другого типа — полухордовых. У полухордовых среди прочих признаков имеются глоточные жа-

берные щели, которые очень напоминают соответствующие органы позвоночных.

Ключевым этапом эволюции позвоночных было развитие *хорды* — гибкой стержневидной структуры, которая не является ни хрящом, ни костью и построена из вакуолизированных клеток. Хорда проходит продольно через дорсальную часть тела — это эволюционный предшественник позвоночного столба. Сначала она появляется у личинок оболочников (асцидий), у которых ее наличие связано с другими важными признаками — *дорсальным полым нервным тяжем* и *глоточными жаберными щелями*. Эти три фундаментальные особенности показаны на рис. 3.2. Хорда настолько важна, что служит основой для выделения всего типа — типа хордовых, в котором позвоночные образуют всего лишь подтип (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Основные группы животных, относящихся к типу хордовых

Систематические группы	Примеры
Подтип Urochordata	Оболочники
Подтип Cephalochordata	Ланцетник (*Amphioxus*)
Подтип Vertebrata	
Класс Agnatha	[В основном вымершие]; речная минога, миксины
Класс Placodermi	[Вымершие]
Класс Chondrichthyes	Хрящевые рыбы (акулы и т. д.)
Класс Osteichthyes	Костные рыбы
Класс Amphibia	[Многие вымерли]; лягушки, саламандры
Класс Reptilia	[Многие вымерли]; черепахи, крокодилы, ящерицы, змеи
Класс Aves	Птицы
Класс Mammalia	
Отряд Marsupialia	Опоссум, кенгуру
Отряд Insectivora	Крот, землеройка
Отряд Chiroptera	Летучие мыши
Отряд Edentata	Ленивцы
Отряд Lagomorpha	Кролики
Отряд Rodentia	Крысы, белки
Отряд Cetacea	Киты, дельфины
Отряд Carnivora	Собаки, кошки, тюлени
Отряд Proboscidea	Слоны
Отряд Perissodactyla	Лошади
Отряд Artiodactyla	Крупный рогатый скот, свиньи, овцы
Отряд Primates	Обезьяны, гориллы, человек

Взрослая асцидия представляет собой довольно незаметное существо, ведущее сидячий образ жизни, у которого глоточные жаберные щели увеличены (что позволяет фильтровать воду

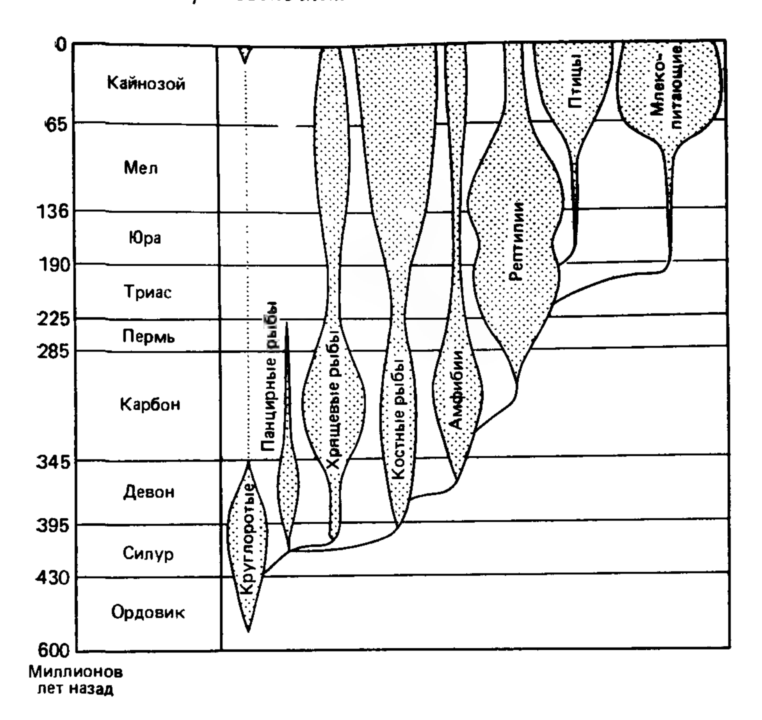


Рис. 3.3. Эволюционные отношения между классами позвоночных (Keeton, 1980, с изменениями).

и извлекать из нее корм), а хорда и нервная система рудиментарны. Не правда ли, малопривлекательный кандидат на роль предка позвоночных! Думают, однако, что позвоночные произошли от формы, напоминающей современную нам личинку оболочника. Эта личинка не только обладает указанными выше ключевыми признаками, но и активно движется подобно большинству позвоночных. Отчасти на нее похож ланцетник (*Amphioxus*), который и во взрослом состоянии имеет три упомянутых характерных ключевых признака, хотя образ его жизни весьма ограничен, сводясь в основном к фильтрованию воды и к закапыванию в песок движениями хвоста на мелководье. Родственниками ланцетника являются миноги и миксины, у которых отсутствуют челюсти, поэтому их именуют бесчелюстными (Agnatha). Личинки миног добывают пищу также путем фильтрования воды и очень схожи с ланцетником.

Миноги и миксины — самые примитивные представители позвоночных. Различные классы позвоночных перечислены в табл. 3.1, а эволюционное древо позвоночных изображено на рис. 3.3.

Надо подчеркнуть, что, прослеживая ход эволюции, мы никогда не имеем в виду, что какой-то современный вид произошел от другого современного. Как правило, генеалогические линии выводятся от гипотетического общего предка. Должно быть также ясно, что при построении эволюционного древа мы многое домысливаем, опираясь на тщательный анализ анатомии и физиологии, поведения, экологии, палеонтологии и эмбриологии, а также исходя из следов, которые остались в виде древних окаменелостей. В последнее время биохимики добавили еще один источник информации — сравнительный анализ строения сложных белков и ферментов у разных организмов. Идентичность или сходство их аминокислотной последовательности позволяет делать вывод о тесной эволюционной связи; напротив, чем больше различий, вызванных мутациями, тем больше эволюционное расстояние между видами. Рис. 3.4 иллюстрирует это на при-

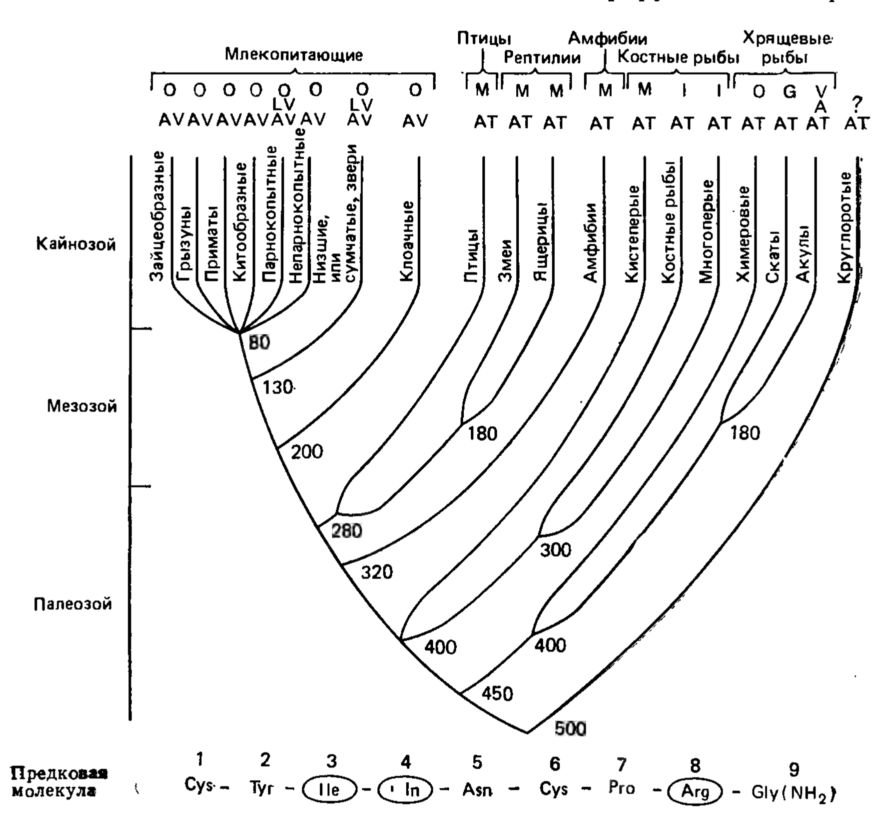


Рис. 3.4. Эволюционные отношения на молекулярном уровне. Филогенетические различия в аминокислотном составе гормонов нейрогипофиза. (Acher, 1980.)

мере молекулярных структур пептидных нейрогормонов — окситоцина и вазопрессина, которые синтезируются в гипоталамусе и выделяются нейрогипофизом (см. ниже). Такие выводы основаны на использовании мутаций, происходящих в ДНК клетки, в качестве «молекулярных часов». При этом некоторые мутации могут оказаться в адаптивном отношении нейтральными; они лишь вносят вклад в медленный процесс «генетического дрейфа», т. е. фона, на котором развертываются процессы положительного или отрицательного отбора тех или иных благоприятных или неблагоприятных мутаций. Такого рода исследования показывают, что предстоит еще очень многое узнать о сущности эволюционных изменений, происходящих на молекулярном уровне. Это позволит лучше представить себе, каков вклад нервной системы в адаптивные изменения, лежащие в основе эволюции.

Что касается классификации позвоночных, то с ней мы все в основном знакомы. Она приводится в табл. 3.1, напоминающей о громадном разнообразии позвоночных. Размеры позвоночных животных варьируют в пределах от нескольких миллиметров (длина тела некоторых личинок, например головастиков) до многих метров (киты). Позвоночные освоили большинство из существующих на Земле экологических ниш. Они употребляют в пищу почти любые виды растений и животных (включая друг друга!). Весьма разнообразны и способы их размножения. Часть позвоночных — холоднокровные, другие — теплокровные. Одни всю жизнь проводят в пределах пространства, ограниченного несколькими метрами, другие же, такие как угри или птицы, мигрируют между отдаленными точками Земли. Продолжительность жизни позвоночных варьирует от нескольких месяцев до ста и более лет. А один из видов позвоночных — *Homo sapiens* — не только обладает способностью к общественной организации и к управлению своей средой, но и умеет передавать накопленные знания (в форме культуры) последующим поколениям.

Разнообразие позвоночных впечатляет еще сильнее, если принять во внимание, что все эти виды имеют одинаковый план строения — план, возникший уже у бесчерепных (ланцетник). В основе этого плана, как уже объяснялось, лежат три главные особенности. На стадии эмбриогенеза все позвоночные имеют *хорду*, которая у взрослых животных замещается позвоночным столбом. Все они имеют дорсальный полый *трубчатый мозг*. Как правило, он заключен внутри позвоночного столба, а на головном конце сильно расширяется и усложняется, образуя головной мозг. Все позвоночные в процессе развития имеют глоточные *жаберные щели*, которые сохраняются во взрослом состоянии у водных животных, но исчезают у наземных.

На рис. 3.5 показан ряд существенных особенностей плана строения позвоночных. Тело примитивного хордового животного,

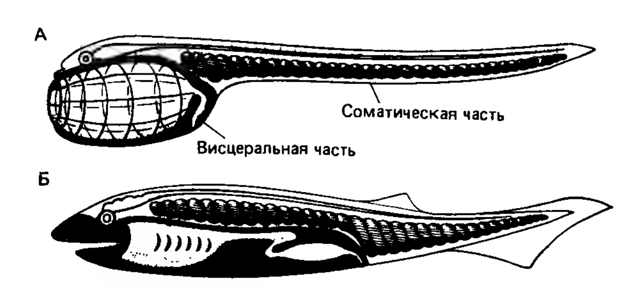


Рис. 3.5. Строение тела позвоночных. **А.** Гипотетическое примитивное хордовое животное. **Б.** Типичный представитель низших позвоночных, таких как рыбы. Обратите внимание, что тело разделено на соматическую и висцеральную (зачернена) части. (Romer, Parsons, 1977.)

представленного здесь личинкой оболочника (А), можно считать состоящим из двух основных частей — соматической и висцеральной. *Соматическая* часть состоит из мускулатуры для плавания, *висцеральная* — из глотки и кишки. У низшего позвоночного, например рыбы (Б), соматическая часть усложняется в связи с развитием локомоции; соответственно увеличивается сложность нервной системы, особенно на головном конце. Точно так же становится более сложной и висцеральная часть. По наблюдениям А. Ромера, крупного знатока эволюции позвоночных, две эти части тела в процессе эволюционного развития все больше перекрываются и координируются, однако «стык» между ними несовершенен, так что «во многих отношениях можно рассматривать позвоночное животное как двух разных животных — висцеральное и соматическое». Интересно напомнить, что аналогичное наблюдение мы сделали относительно мышечной и висцеральной частей моллюска. Как мы увидим, различие между двумя этими частями тела проявляется у позвоночных и на уровне нервной системы.

План строения нервной системы

Продолжая намеченную линию рассмотрения строения тела позвоночных животных с учетом эволюционных аспектов, можно теперь рассмотреть с этих позиций и нервную систему. Она состоит из многих частей, и для того, чтобы разобраться в них, нужно усвоить некоторые принципы ее организации. Начнем с того, что, как видно из рис. 3.6, нервная система состоит из центрального и периферического отделов. *Центральная* нервная система построена из клеток и волокон, которые развились из дорсальной нервной трубки. *Периферическая* нервная система на самом деле не является «системой» — это просто нервные волокна, которые соединяют центральную нервную систему и тело,

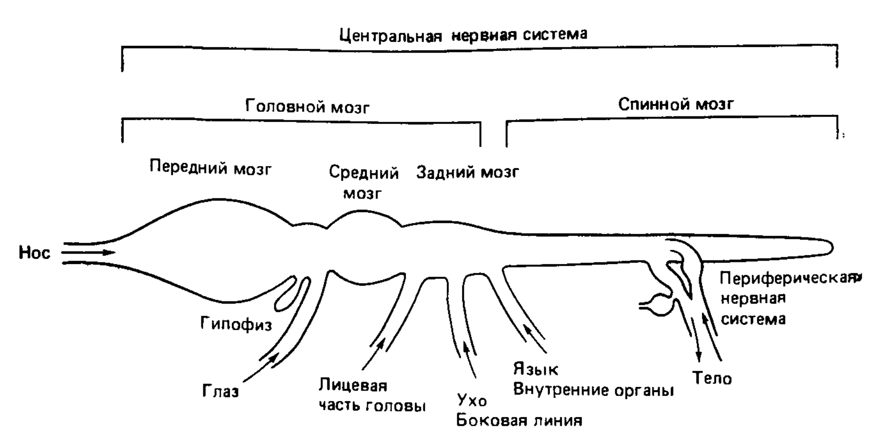


Рис. 3.6. Основной план строения нервной системы позвоночных.

а также группы клеток, которые лежат за пределами центральной нервной системы и называются ганглиями.

Центральная нервная система делится на две основные части. Одна из них — спинной мозг, который лежит внутри позвоночного столба, другая — головной мозг, который находится внутри черепной коробки (костей черепа). Как показано на рис. 3.6, головной мозг состоит из трех главных частей — переднего, среднего и заднего мозга. Следует напомнить, что при обсуждении строения нервной системы насекомых было отмечено, что каждый из трех церебральных ганглиев имеет свой главный сенсорный вход — соответственно от антенн, от глаз и от кишечника (см. рис. 2.7). Хотя между мозгом насекомого и позвоночного нет строгого параллелизма, важно указать, что три упомянутых отдела мозга позвоночных также отличаются друг от друга характером поступающей сенсорной информации. Как видно на рис. 3.6, *передний мозг* получает сигналы от органа обоняния, *средний мозг* — от органа зрения, а к *заднему мозгу* идут сигналы от нескольких органов чувств — от уха и органов равновесия, а также от внутренних органов. Соматические входы, поступающие к спинному мозгу, направляются от него вперед ко всем трем указанным частям головного мозга.

В основе другого способа рассмотрения плана строения нервной системы позвоночных лежит разделение тела на соматическую и висцеральную части (о чем говорилось в предыдущей главе). Как схематически показано на рис. 3.7, в соответствии с этим нервную систему можно разделить на две части — часть, связанную с соматическими функциями, и часть, связанную с висцеральными функциями, причем последняя управляется *вегетативной (автономной) нервной системой*. «Стык», «переход»

между этими частями не является четким — наблюдается перекрывание. В действительности само место перехода, усложняясь, дало третью часть — совокупность структур, которые вместе стали называть *«лимбической системой»*. Кроме того, можно выделить и четвертую часть головного мозга — *нейроэндокринную*. Последняя включает не только те центры, которые имеют отношение к управлению гипофизом, но также и многие типы нервных клеток, распределенных по всей нервной системе, которые, как было обнаружено в последние годы, имеют рецепторы для пептидов и гормонов.

Еще одну точку зрения на организацию нервной системы иллюстрирует схема на рис. 3.8. На спинальном уровне имеются входные сенсорные пути и выходные двигательные. За счет непосредственной связи между двумя этими системами образуются рефлекторные дуги, опосредующие немедленные реакции на воздействие среды. Непрямые соединения, осуществляемые в спинном мозге через интернейроны, обеспечивают более сложные виды рефлексов и координированных двигательных актов (например, при локомоции). Примерно так организованы поведенческие акты беспозвоночных. Подобный базовый тип организации позволяет объяснить многое в поведении низших позвоночных, а также те двигательные акты высших позвоночных, которые носят более автоматический характер. Ствол головного мозга, а в еще большей степени — конечный мозг вносят свои добавления в организацию нейронных сетей, что значительно повышает сложность поведения животного. Как показано на рис. 3.8, эти сети могут участвовать в дополнительной обработке сенсорной информации, в более сложных процессах регуляции двигательного поведения или же они могут образовывать центральные системы, не являющиеся ни специфически двигательными, ни сенсорными, которые участвуют в механизмах научения, памяти, а также лежат в основе адаптивных и познавательных способностей, которые принято называть «высшими психическими функциями». Хотя по мере продвижения вверх по спинному мозгу сенсорные, двигательные и центральные системы все больше перекрываются, различать их тем не менее полезно для классификации нервных сетей и функций. Такое разделение отражено и в самой структуре данной книги.

Отсутствие одной-единственной концептуальной схемы для изучения нервной системы позвоночных не должно приводить к путанице. Такая же ситуация наблюдается, например, при изучении организации крупного города — он может описываться в аспекте транспортных потоков, экономических районов, административного деления, отношения с соседними населенными пунктами и еще многими другими способами. Здесь просто заостряется внимание на том факте, что, подобно городу, нервная

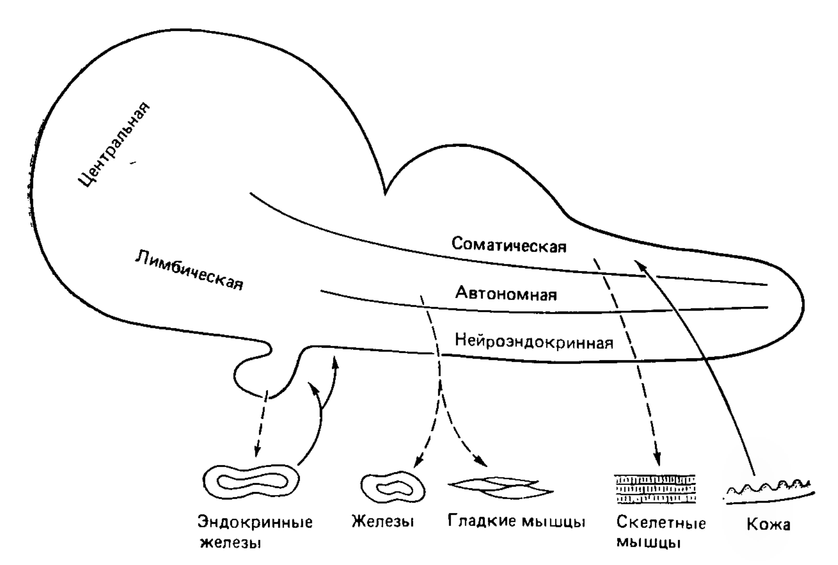


Рис. 3.7. Схема функционального разделения мозга на соматическую, лимбическую, автономную (висцеральную) и нейроэндокринную части.

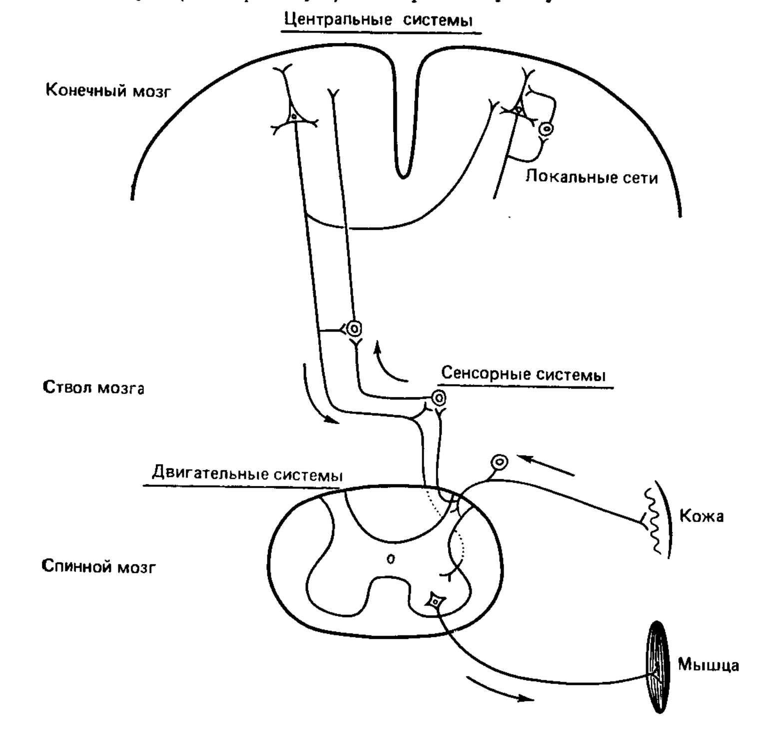


Рис. 3.8. Некоторые сети, участвующие в образовании сенсорных, моторных и центральных систем в мозге позвоночных.

система участвует во множестве перекрывающихся функций. Каждый новый факт находит свое место в той или иной системе отсчета, как это показано на рис. 3.6—3.8. Чем больше известно об этих системах отсчета, тем в большей степени каждый новый факт становится не просто дополнительным элементом для запоминания, но осмысленной частью целого.

Связи между нервной системой и телом

Теперь, когда мы познакомились с основными частями нервной системы, мы можем рассмотреть вопрос о том, как эти части соединены с телом. Для этой цели изучающему нейробиологию необходимо в лабораторных условиях проделать вскрытие какого-нибудь типичного представителя позвоночных. Нейробиология — экспериментальная наука, поэтому важно, как говорят хирурги, «потрогать все своими руками». Это позволит вам собственными глазами увидеть соответствующие структуры и представить себе, как ставятся эксперименты. Для вскрытия можно использовать колючую акулу, но годится и любой другой обычный вид рыб или лягушек. Лабораторное занятие должно сопровождаться изучением одного из руководств по сравнительной анатомии. Мы здесь отметим только отдельные основные структуры, которые нужно рассмотреть. Дополнительные детали будут приведены в последующих главах.

Спинномозговые нервы. Уже на уровне спинного мозга мы замечаем два основных типа нервных волокон — чувствительные нервы, идущие от тела к спинному мозгу, которые в основном проходят в составе дорсальных корешков, и двигательные волокна, идущие от спинного мозга к железам и мышцам тела, которые проходят в составе вентральных корешков (рис. 3.9). Эти волокна образуют спинномозговые нервы. В каждом спинальном сегменте у такого нерва имеются два корешка — дорсальный и вентральный.

Черепномозговые нервы. Выше уровня спинного мозга все нервы начинаются в полости черепа и поэтому носят название черепномозговых. В результате процесса энцефализации сегменты на уровне ствола мозга сливаются и усложняются. Кроме того, здесь имеются нервы от специализированных органов чувств. На уровне ствола мозга сохраняется та же структура внутренней организации, как и на уровне спинного мозга. Однако, как видно из рис. 3.10, многое в этой организации изменяется. Всего у низших позвоночных имеется десять пар черепномозговых нервов, а у высших позвоночных — еще две пары. На рис. 3.10 схематически показана связь большинства этих нервов с разными ядрами ствола мозга, а в табл. 3.2 дается список черепномозговых нервов. Отметим, что для понимания принци-

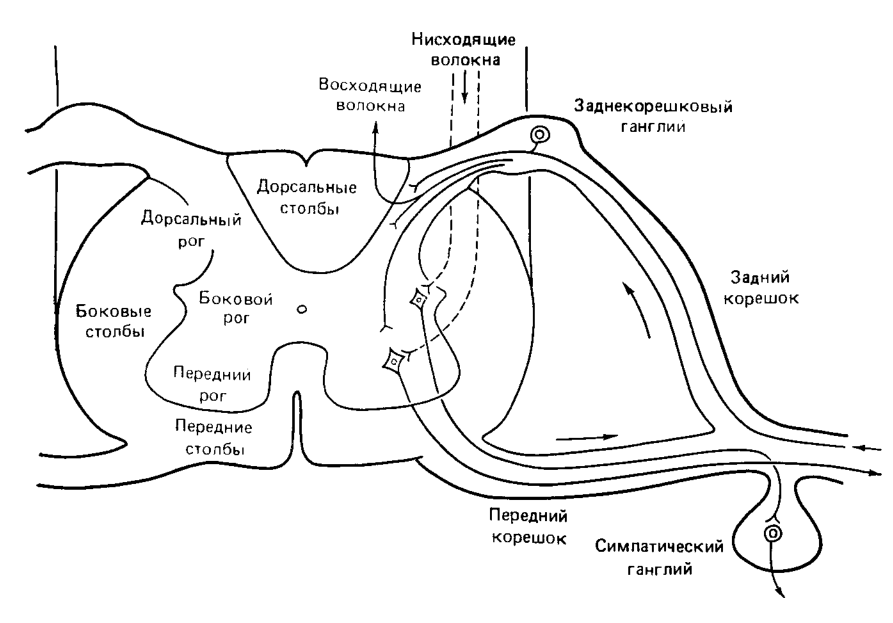


Рис. 3.9. Спинной мозг и его отношение к периферическим волокнам — двигательным, чувствительным и вегетативным.

пов организации черепномозговых нервов и соответствующих ядер важно различать соматические и висцеральные нервы.

Вегетативная нервная система. Система моторной иннервации внутренних органов называется вегетативной нервной системой. Для всех позвоночных здесь характерно переключение в периферическом ганглии. У наиболее примитивных позвоночных все ганглии расположены в органах, которые они иннервируют. У акул некоторые ганглии находятся вблизи позвоночного столба (рис. 3.11А); у позвоночных, начиная с костных рыб, эти ганглии соединяются между собой, образуя цепочку. У млекопитающих данная часть вегетативной нервной системы отчетливо дифференцируется в *симпатическую* систему (рис. 3.11Б). От симпатических ганглиев волокна диффузно расходятся к внутренним органам. Дополнительный вклад в действие этой системы вносит мозговое вещество надпочечников. В противоположность этому черепномозговые нервы, в частности блуждающий нерв, дают одну и ту же картину иннервации у всех позвоночных. Соответствующие волокна вместе с волокнами (крестцовыми), осуществляющими иннервацию таза, образуют *парасимпатическую систему.* Симпатическая и парасимпатическая системы различаются своими медиаторными веществами и оказывают комплементарное или антагонистическое воздействие на

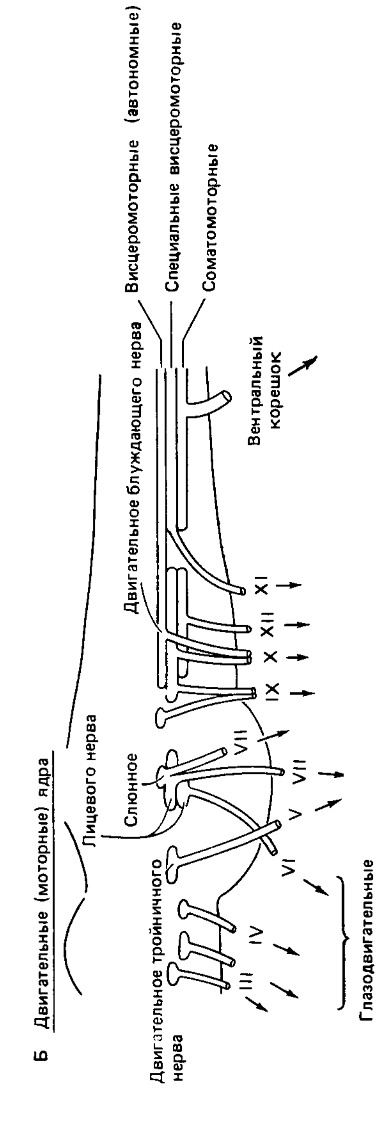


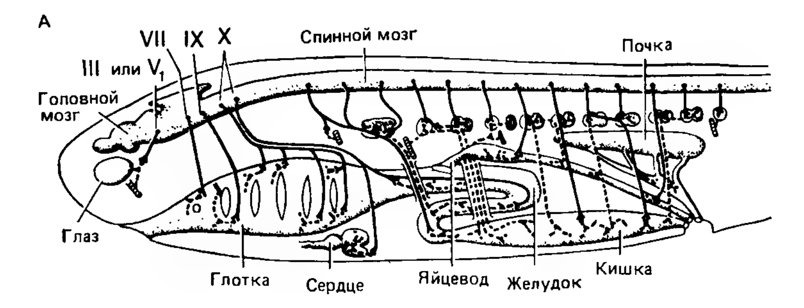
Рис 3.10. Схема ядер черепномозговых нервов. Обратите внимание на то, что сенсорный (А) и моторный (Б) типы разделены соответственно разделению спинного мозга на дорсальную и вентральную зоны. (Romer, Parsons, 1977, с изменениями.)

Таблица 3.2. Черепномозговые нервы и их функции (Romer, Parsons, 1977; Brodal, 1981)

Номер пары	Наименование	Функция
I	Обонятельный	Сенсорный вход от обонятельных рецепторов
II	Зрительный	Сенсорный вход от ганглиозных клеток сетчатки
III	Глазодвигательный	Моторный выход к четырем из шести наружных мышц глазного яблока
IV	Блоковый	Моторный выход к верхней косой мышце глазного яблока
V	Тройничный	Основной сенсорный вход от лица Моторный выход к жевательным мышцам
VI	Отводящий	Моторный выход к наружной прямой мышце глазного яблока
VII	Лицевой	Основной моторный выход к мышцам лица; сенсорный вход от некоторых вкусовых рецепторов (барабанная струна)
VIII	Слуховой	Сенсорный вход от внутреннего уха и вестибулярного органа
IX	Языкоглоточный	Сенсорный вход от некоторых вкусовых рецепторов и каротидного тела Моторный выход к мышцам зева, гортани и слюнным железам
X	Блуждающий	Главный парасимпатический моторный выход к мышцам сердца, легких и кишечника Моторный выход к мышцам глотки Сенсорный вход от некоторых вкусовых рецепторов
XI	Добавочный	Моторный выход к грудино-ключично-сосковой и трапециевидной мышцам
XII	Подъязычный	Моторный выход к мышцам языка

железы и мышцы внутренних органов (о чем пойдет речь в гл. 19). Возможно, что дифференцированная и хорошо координированная вегетативная нервная система является важным элементом в развитии мотивированного поведения, которое характерно для высших позвоночных (этот вопрос будет рассмотрен в гл. 29).

Нейроэндокринная система. Не все связи между нервной системой и телом осуществляются с помощью нервных волокон. Частично в этих связях участвуют гормоны, выделяемые в кровь. Речь идет о своего рода *нейроэндокринной системе* (как показано на рис. 3.7). «Сердцем» этой системы является гипофиз. Как показано на рис. 3.12, часть гипофиза (нейрогипофиз, или задняя доля) содержит окончания тех нервных волокон, которые берут начало от клеток гипоталамуса. При стимуляции последних (другими нервными клетками или циркулирующими веществами) в кровь выделяются гормоны, которые управляют



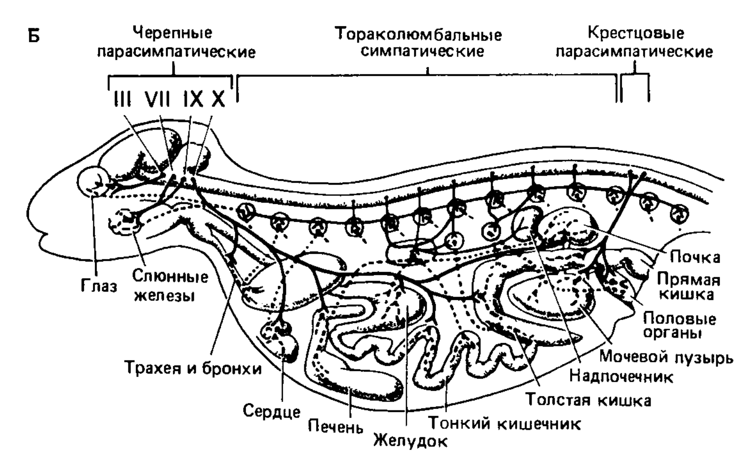


Рис. 3.11. Строение вегетативной нервной системы. А. Схема вегетативной иннервации у акулы. Прегаглионарные волокна (от мотонейронов) показаны сплошными линиями, постганглионарные волокна (от клеток периферического ганглия) показаны прерывистыми линиями. Б. Схема вегетативной иннервации млекопитающих. Обратите внимание на тораколюмбальные ганглии, соединенные в цепочку и образующие симпатическую систему, а также на полное перекрывание волокон, иннервирующих внутренние органы, с волокиами и ганглиями парасимпатической системы. (Romer, Parsons, 1977.)

функцией молочных желез и почек. Другая существенная часть гипофиза (аденогипофиз, или передняя доля) имеет такие клетки, которые выделяют гормоны, регулирующие рост, обмен веществ и репродуктивные функции. Секреция этих гормонов находится под контролем стимулирующих или тормозящих факторов (либеринов или статинов), секретируемых клетками гипоталамуса и доставляемых к аденогипофизу по особым воротным венам.

Некогда считалось, что способность реагировать на циркулирующие в крови гормоны ограничена в нервной системе указанными клетками гипоталамуса и гипофиза. Однако, как упоминалось выше, работы последних лет показали, что по всей

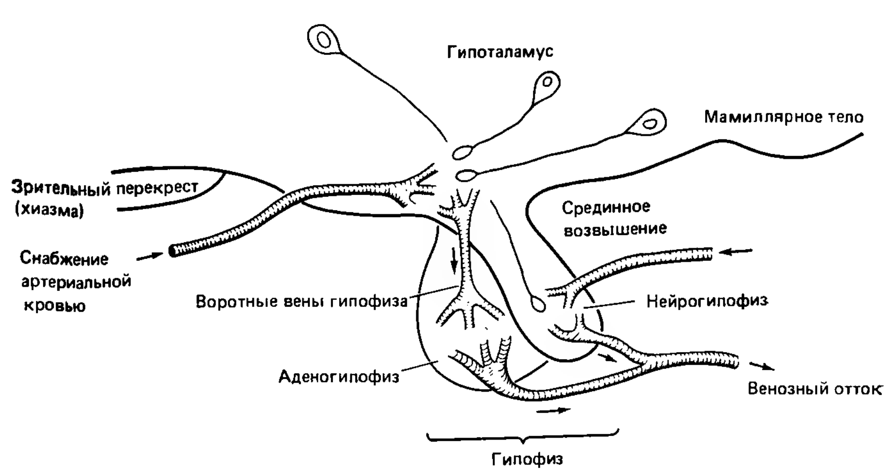


Рис. 3.12. Анатомия гипофиза — основного нейрогемального органа позвоночных. Показаны два основных его отдела (аденогипофиз и нейрогипофиз), система его кровоснабжения (обратите внимание на гипофизарную воротиую систему, идущую в аденогипофиз) и его связи с гипоталамусом.

нервной системе рассеяны многочисленные клетки, которые способны связывать пептиды и гормоны. Эти клетки сконцентрированы в лимбической системе головного мозга, однако встречаются также в болевых путях и в двигательных зонах спинного мозга. В последующих главах мы увидим, как с помощью этих циркулирующих в крови веществ осуществляются нейромодуляторные и другие важные воздействия на такие клетки.

Эволюция мозга

Модификации, которым в ходе эволюции подвергались периферические нервы и нейрогуморальные части нервной системы, были относительно умеренными по сравнению с теми изменениями, которые коснулись связей внутри самого головного мозга. Эволюция более сложных форм поведения у позвоночных в значительной степени связана с увеличением сложности ствола мозга и особенно конечного мозга. Некоторые из таких изменений были вызваны изменениями костной системы, мышц или других тканей и органов (как при выходе водных форм на сушу или при переходе к прямохождению). Однако многие изменения, по-видимому, были достаточно независимыми от строения тела или явились результатом усовершенствования самого мозга.

Оценить, как в процессе эволюции возник головной мозг высших позвоночных, можно лишь достигнув глубокого понимания того, как устроен мозг низших позвоночных. Один из вы-

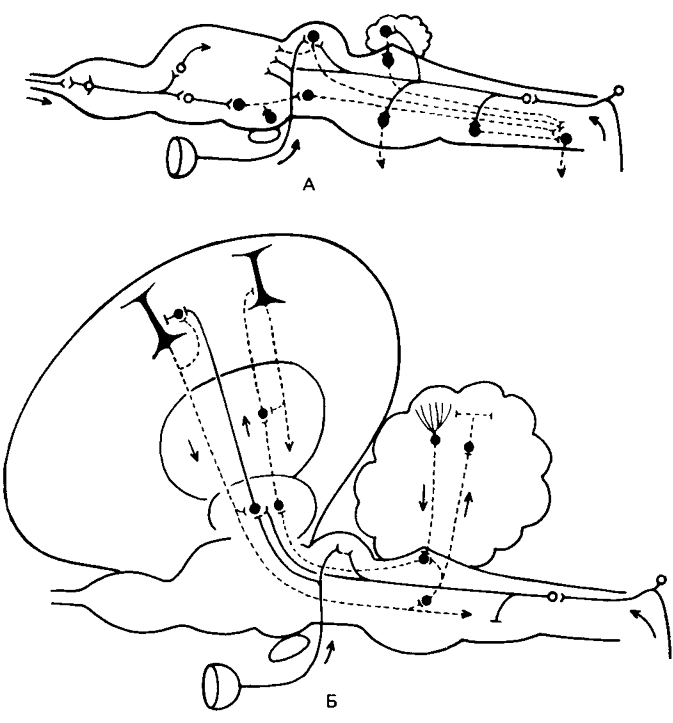


Рис. 3.13. Схема изменений мозга позвоночных в процессе эволюции от простых форм (А) к сложным (Б). (Herrick, 1948; Romer, Parsons, 1977.)

дающихся классиков нейроанатомии Херрик (С. J. Herrick), работавший в Чикагском университете в первой половине XX века, посвятил всю свою жизнь изучению тигровой саламандры, так как считал, что

«...в этом небольшом мозге мы находим упрощенный вариант схемы размещения нервных клеток и нервных волокон... которая является общей для всех позвоночных. Отталкиваясь от рассмотрения этого примитивного и сравнительно неспециализированного «тканевого войлока», можно проследить все последовательные этапы постепенного усложнения в ряду от саламандры до человека».

Схема головного мозга низших позвоночных показана на примере тигровой саламандры на рис. 3.13А. Как было сказано выше (см. рис. 3.6), здесь ясно видны все основные части мозга. В каждой области мозга находятся разные центры, в которых комбинируются разные виды входных сигналов и из которых отправляются сигналы к другим центрам. Эти связи выявляются при использовании окрашивания срезов по Гольджи в сочетании с другими методами прослеживания проводящих путей.

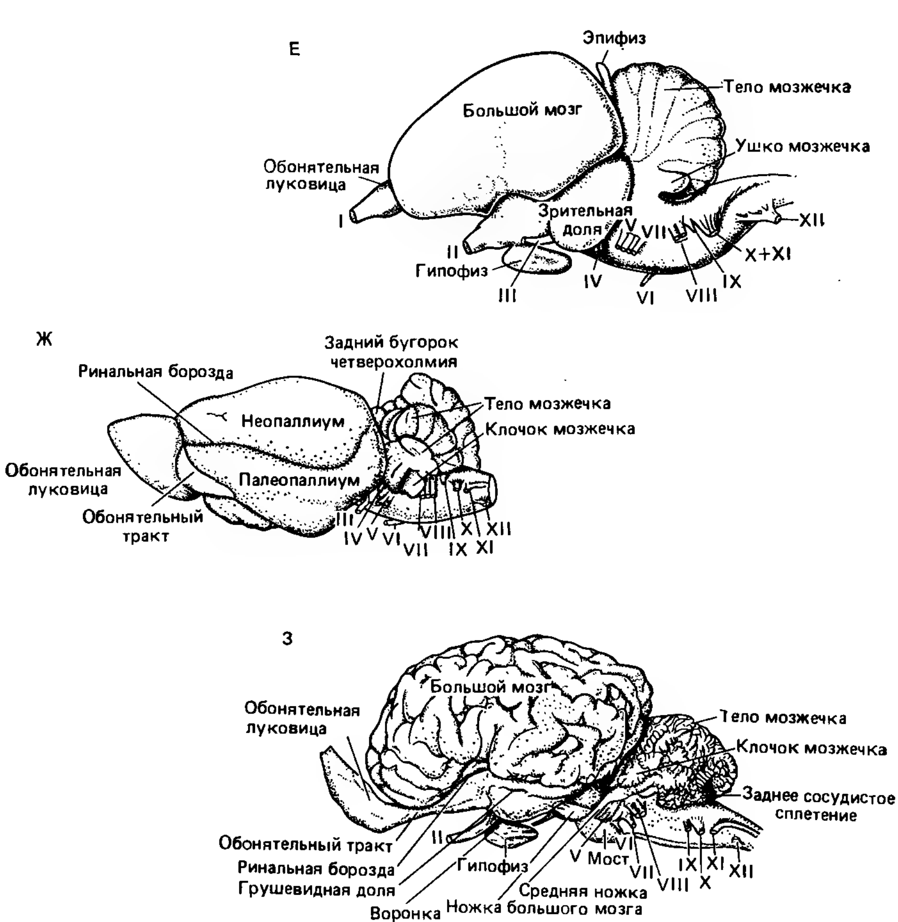
На этой схеме можно видеть две важные особенности основного плана строения мозга позвоночных. Сначала посмотрим на тектум — крышу среднего мозга. Входы тектума представлены волокнами зрительного нерва. Клетки тектума в свою очередь посредством прямых связей или связей с переключениями дают проекции в спинной мозг, обеспечивая управление мышцами. Эти волокна образуют текто-спинальный тракт, называемый так потому, что они *выходят* из тектума и *оканчиваются* в спинном мозге, который в том или ином виде есть у большинства позвоночных. Показаны также сенсорные волокна, идущие от тела и входящие в спинной мозг через дорсальные корешки, а затем направляющиеся вверх через одно или несколько переключений к центрам среднего мозга. Тем самым подтверждается, что средний мозг — это ключевой центр, где происходит интеграция сенсорных входов и управление моторными выходами.

Теперь обратим внимание на обонятельную луковицу, которая нарисована намного левее. Сюда поступают входы от рецепторов носа; выходные волокна как непосредственно, так и в обход, путем переключений, идут в конечный мозг и назад в гипоталамус. Это подтверждает ту точку зрения, что в процессе эволюции позвоночных конечный мозг возник в тесной связи с обонятельной системой. У некоторых видов позвоночных обонятельная система настолько доминирует над конечным мозгом, что фактически может рассматриваться как обонятельный мозг.

В процессе эволюции головной мозг видоизменился так, как показано на рис. 3.13Б. Над задним мозгом развился *мозжечок*, в котором осуществляется сложная сенсомоторная координация, в результате чего задний мозг разделился на *мост* (часть мозжечка) и *продолговатый мозг*. В среднем мозге тектум изменился для более сложной переработки зрительной и слуховой информации. В переднем мозге произошло интенсивное развитие внешнего покрывающего слоя (плаща, называемого также *корой*), который вместе с несколькими связанными с ним внутренними структурами — *базальными ганглиями* — образовал полушария *большого мозга*. У птиц и млекопитающих такое развитие большого мозга связано с поступлением зрительной, слуховой и соматосенсорной входной информации, а также с усложнением ее переработки и осуществлением сложных движений. Дифференцировка *промежуточного мозга* способствует выполнению двух важных функций переключения информации на ее пути между полушариями и остальными отделами головного мозга и управления *гипофизом*, который в свою очередь управляет эндокринной системой организма.

Из рис. 3.13 видно, что, несмотря на модификацию каждой из частей центральной нервной системы в процессе эволюции, остается отчетливо различимой исходная цепь структур. Услож-

Рис. 3.14. Сравнение мозга представителей различных классов позвоночных. **А**. Минога *Petromyzon*. **Б**. Акула *Scymnus*. **В**. Треска. **Г**. Лягушка. **Д**. Аллигатор. **Е**. Гусь. **Ж**. Еж. **З**. Лошадь. (Romer, Parsons, 1977.)



нение высших отделов мозга при увеличении сложности задач по переработке информации и по обеспечению управления поведением есть проявление процесса *энцефализации*. Принцип энцефализации, действующий уже у беспозвоночных, наиболее отчетливо проявляется у позвоночных.

Классики нейроанатомии — Херрик и его современники — полагали, что эволюция головного мозга заключается в постепенном увеличении его сложности при переходе от низших позвоночных к высшим. Теперь мы знаем, что на самом деле ситуация оказывается более сложной. Например, известно, что мозжечок не просто вырастает из крошечного шишковидного образования у низших позвоночных до большой и сложной структуры у высших позвоночных. У некоторых рыб наблюдается столь заметное увеличение мозжечка, что он составляет до 90% всей массы мозга (см. гл. 22). Другой аналогичный пример: со-

гласно классическим представлениям, обонятельные входы доминируют в переднем мозге низших позвоночных, тогда как у высших позвоночных в передний мозг поступает входная информация от других органов чувств, начиная доминировать в нем. Однако сравнительные исследования, выполненные в последние годы, показали, что у низших позвоночных обонятельные входы переднего мозга играют ограниченную роль и в то же время в нем имеются другие сенсорные входы. Далее, чувство обоняния вовсе не редуцируется у высших позвоночных, как это утверждается во многих учебниках. Например, у большинства млекопитающих оно является доминирующим при организации пищевого поведения, полового поведения и общественных форм поведения (это знает каждый, кто держал дома собаку). Этот вопрос будет обсуждаться в главах 27 и 28.

Все эти факты предупреждают нас о том, как важно соблюдать осторожность, формулируя любые обобщения относительно особенностей эволюции головного мозга. Тем не менее фактом является тенденция к увеличению размера и сложности мозга по мере продвижения от низших позвоночных к высшим. На рис. 3.14 изображен головной мозг представителей каждого из классов позвоночных. Следует обратить внимание на то, что во всей этой последовательности основные отделы ствола мозга и черепномозговые нервы доступны идентификации. Наиболее же сильно меняются полушария большого мозга и мозжечок. Необычайное развитие этих структур проявляется в увеличении числа извилин, за счет чего достигается дальнейшее увеличение общей площади коры мозга. Данный процесс получил наибольшее развитие у человека (рис. 3.15). Эту весьма важную и интересную тему мы рассмотрим детальнее в главе 31.

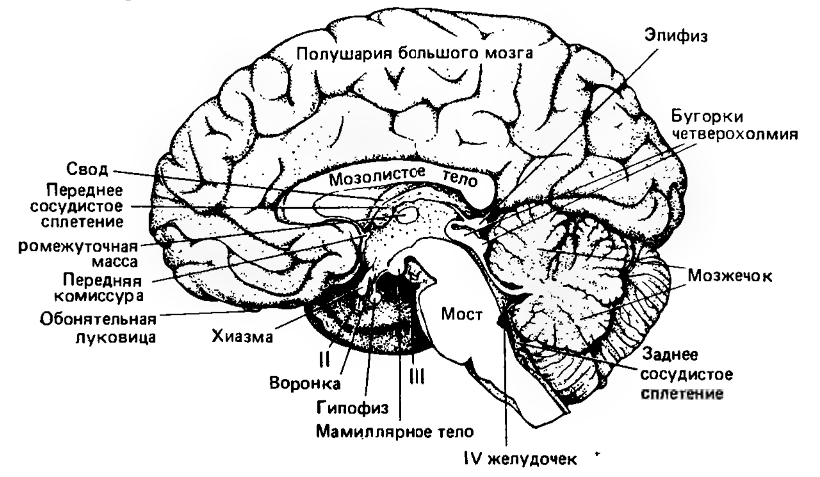


Рис. 3.15. Мозг человека (Romer, Parsons, 1977).

Литература

Acher R., 1980. Molecular evolution of biologically active polypeptides, Proc. Roy. Soc., B 210, 21—43.
Dobzhansky T., Ayala F. J., Stebbins G. L., Valentine J. W., 1977. Evolution San Francisco, Freeman.
Herrick C. J., 1948. The Brain of the Tiger Salamander, Chicago, Univ. of Chicago.
Keeton W. T., 1980. Biological Science, New York, Norton.
Romer A. S., Parsons T. S., 1977. The Vertebrate Body, Philadelphia, Saunders.
Sarnat H. B., Netsky M. G., 1981. Evolution of the Nervous System, New York, Oxford University Press.
Wells M., 1968. Lower Animals, New York, McGraw-Hill.

Рекомендуемая дополнительная литература

Carpenter M. B., 1976. Human Neuroanatomy, Baltimore, Williams and Wilkins.
Walker W. F., 1970. Vertebrate Dissection, Philadelphia, Saunders.

II
Клеточные механизмы

4
Нейрон

Несмотря на разнообразие нервных систем у разных животных, их строительными блоками во всех случаях служат нервные клетки. Именно поэтому в первой главе мы специально указали на важное значение клеточной теории для нейробиологии; при описании любой нервной системы мы начинаем с того, что она построена из нервных клеток. Любая такая система состоит из многих типов нейронов, но каждый нейрон является основным живым элементом, обладающим всеми главными функциями, выполняемыми другими клетками организма. Поэтому нам следует тщательно разобраться в том, что представляют собой эти функции.

Клетки большей частью так малы, что их нельзя увидеть без микроскопа. Микроскопы делятся на два основных вида. В *световом микроскопе* световые лучи проходят через тонкий, прозрачный слой (срез) ткани и, отклоненные стеклянными линзами, дают увеличенное изображение. Такой прибор хорошо знаком всем изучающим биологию. Он увеличивает изображение приблизительно до 1000 раз. Для более сильного увеличения служит *электронный микроскоп*. В этом приборе через препарат проходит поток электронов и затем, преломившись в электромагнитных линзах, дает увеличенное изображение. Таким способом можно получать увеличение более чем в 100 000 раз.

Исследование нервных клеток в световом микроскопе началось, как мы уже говорили, в тридцатых годах прошлого века. Оно разрасталось на протяжении XIX столетия по мере того, как совершенствовались системы линз и создавались все лучшие методы фиксации, приготовления и окраски тонких срезов ткани. Один из путей исследования привел к методике импрегнации по Гольджи и обнаружению сложной геометрии целых одиночных нейронов, как это описано в первой главе. Другой путь привел к анализу внутреннего строения тела клетки. К концу XIX века в клетке были открыты основные ее органеллы и структурные элементы. Однако размеры этих структур близки к пределу разрешения светового микроскопа, и ясно различить их стало возможно только тогда, когда в 50-х годах нашего века был усовершенствован электронный микроскоп.

В наши дни современное исследование клеточной структуры и функции называется *клеточной биологией*. Она основана на применении электронного микроскопа, который выявляет тонкие структурные элементы клетки и в сочетании со специальными методами биохимии и молекулярной биологии раскрывает их функции. Возникший таким путем общий вывод состоит в том, что мельчайшие структурные элементы отражают прекрасно оркестрованное разделение труда в клетке, которое позволяет ей выполнять различные функции, необходимые для поддержания ее жизни, путем специализированных взаимодействий с соседними клетками.

Большая часть исследований тонкой клеточной структуры проведена не на мозге, а на других органах, например печени или поджелудочной железе, но большинство полученных результатов применимо и к нервным клеткам. На рис. 4.1 схематически представлены главные составные части животной клетки. Для сравнения на рис. 4.2 дана обобщенная схема нейрона. Мы сделаем краткий обзор его главных элементов и их функций, в особенности тех свойств, которые присущи именно нервным клеткам.

Плазматическая мембрана

Нервная клетка, как и другие клетки организма, окружена плазматической мембраной. На электронных микрофотографиях при малом увеличении мембрана на поперечных срезах имеет вид одной темной линии толщиной около 8 нм (чуть меньше одной сотой микрона). При большем увеличении можно видеть, что в действительности это две темные линии со светлым промежутком между ними. Таким образом, мембрана представляет собой трехслойную структуру с внутренним и наружным листками.

Эту трехслойную структуру вначале назвали *элементарной мембраной* и полагали, что она состоит из ориентированных липидных и белковых комплексов. По современному представлению двуслойность создается липидами с противоположной ориентацией, образующими матрикс, в который белки заключены полностью или погружены лишь частично и выступают с той или другой ее стороны. И липидные, и белковые компоненты находятся в жидком состоянии, как показывает *модель жидкой мозаичной мембраны* на рис. 4.3. Боковые движения липидных и белковых компонентов совершаются относительно быстро. Однако они ограничены тем, что эти компоненты могут быть связаны с непосредственно подлежащей цитоплазмой; это создает основу для региональной специализации мембраны, которая иг-

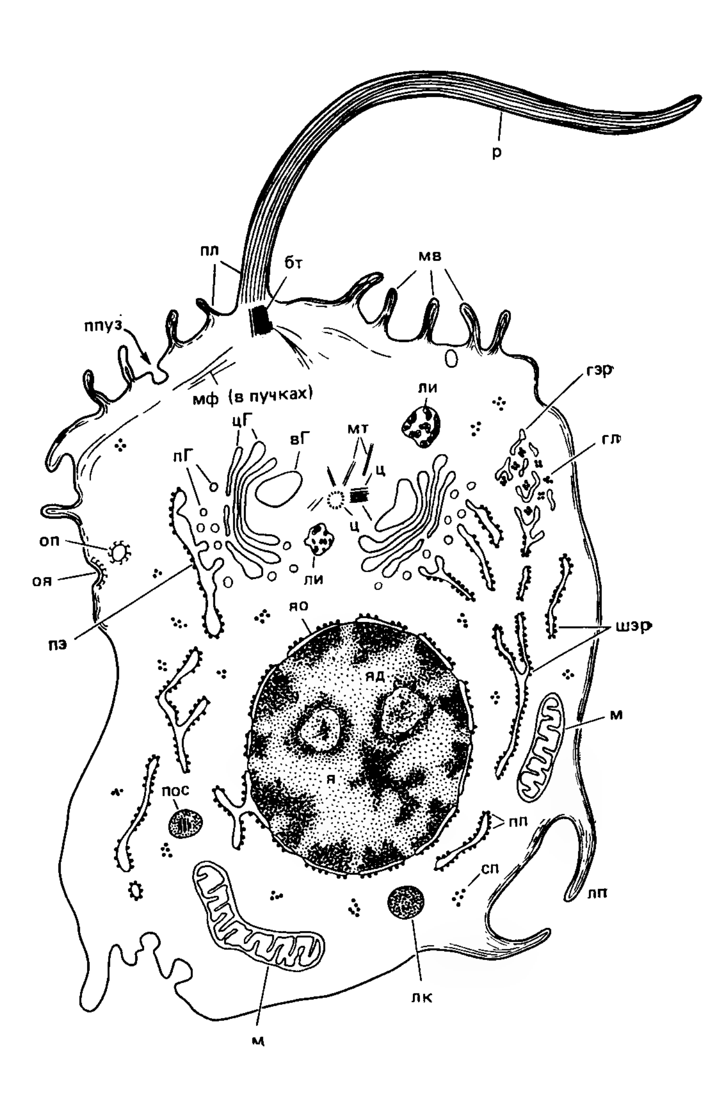


Рис. 4.1. Общая схема тонкой структуры и органелл животной клетки. Сокращения: я — ядро; яд — ядрышко; яо — ядерная оболочка; шэр — шероховатый эндоплазматический ретикулум; гэр — гладкий эндоплазматический ретикулум; пэ — переходный элемент; пГ — пузырьки Гольджи; цГ — стопки цистерн Гольджи; вГ — вакуоли Гольджи; ли — лизосома; сп — свободная полисома; пп — прикрепленные полисомы; ц — центриоль; мт — микротрубочки; мф — микрофиламенты (в пучках); пл — плазмалемма; ппуз — плазмалеммный пузырек; оя — окаймленная ямка; оп — окаймленный пузырек; лп — ламеллярная псевдоподия; мв — микроворсинки; р — ресничка; бт — базальное тельце; м — митохондрия; пос — пероксисома; лк — липидная капелька; гл — гликоген. (Palade, Farquhar, 1981.)

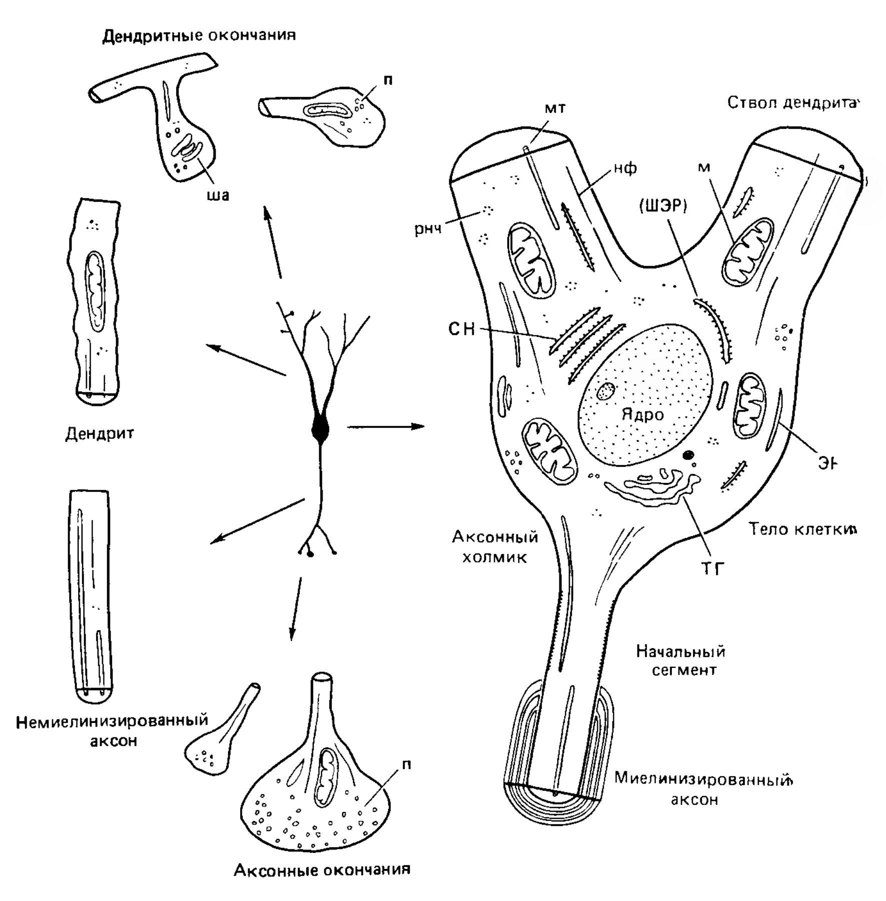


Рис. 4.2. Схемы частей нейрона. Нейрон (окрашенный по Гольджи или внутриклеточной инъекцией красителей), показанный в центре, окружен схемами, иллюстрирующими ультраструктуру различных его частей. ЭР — эндоплазматический ретикулум; ТГ — тельце Гольджи; СН — субстанция Ниссля; мт — микротрубочка; нф — нейрофиламент; рнч — рибонуклеопротеиновые частицы; ша — шипиковый аппарат; п — пузырьки, м — митохондрия. (Shepherd, 1979.)

рает в нервной клетке важную роль, что проявляется в разном строении аксонов, дендритов и синапсов.

Многие белки мембраны представляют собой гликопротеины с полисахаридными цепочками, которые выступают над наружной поверхностью (рис. 4.3). Вместе с другими углеводными молекулами эти цепочки образуют тонкий слой на поверхности клетки, называемый гликокаликсом. Для нервных клеток характерно их плотное примыкание друг к другу с промежутком или щелью между ними всего лишь в 20 нм. Гликокаликс заполняет

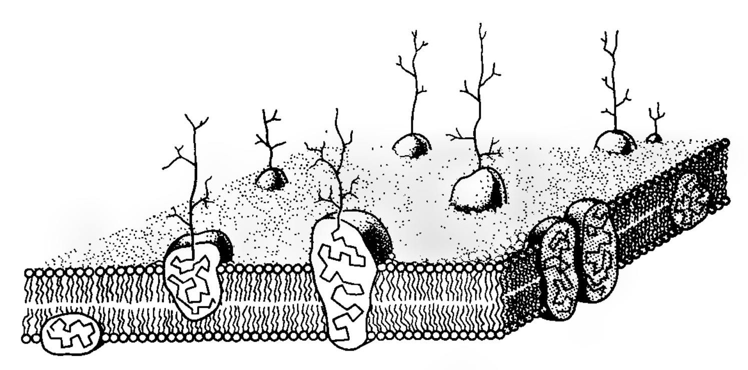


Рис. 4.3. Жидкая мозаичная модель плазматической мембраны. Видны полисахаридные цепи гликопротеинов, выступающие во внеклеточное пространство. (Fawcett, 1981.)

это межклеточное пространство и в таком положении выполняет несколько важных функций. Как полагают, гликопротеины функционируют в качестве «молекул распознавания клеток», которые направляют мигрирующие нейроны к их целям. Они также могут служить «молекулами адгезии клеток», которые способствуют созданию связей между нейронами. Состав гликокаликса может иметь значение для регуляции диффузии молекул во внеклеточное пространство. Предполагается также, что мембранные гликопротеины, возможно, чувствительны к слабым электрическим токам вокруг активных нейронов (см. гл. 25).

Во всех клетках тела плазматическая мембрана регулирует обмен веществ между клеткой и ее средой. Для нервных клеток это особенно важно по ряду причин. Во-первых, мембрана регулирует движение веществ, которые непосредственно связаны с нервной сигнализацией. Во-вторых, мембрана служит местом *электрической активности*, лежащей в основе быстрой нервной сигнализации. В-третьих, она служит местом действия пептидов и гормонов. И наконец, ее участки образуют *синапсы*, где сигналы передаются от одной клетки к другой. Таким образом, значительная часть нейробиологии имеет дело именно с организацией и свойствами плазматической мембраны нейрона, и в следующих главах мы узнаем об этих свойствах гораздо больше.

Ядро

Каждая нервная клетка обладает *ядром*. Как и в других эукариотических клетках, ядро содержит генетический материал в форме *хромосом*. Хромосомы состоят из *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК) и белков, которые вместе образуют *гены* — основные единицы наследственности. Посредством генов ядро выполняет две важные функции. Во-первых, оно контролирует

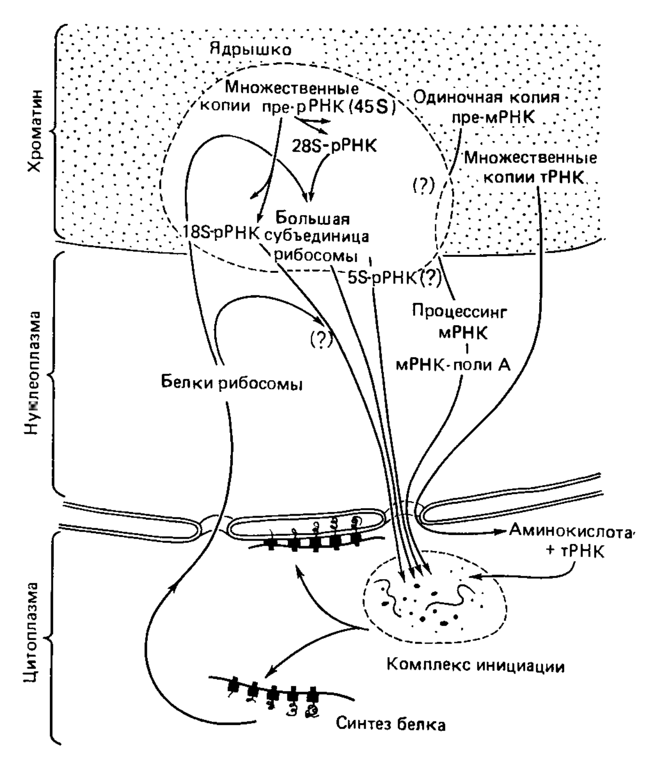


Рис. 4.4. Отношения между ядрышком, ядром и цитоплазмой в схеме животной клетки. Сокращения: рРНК — рибосомная РНК; мРНК — информационная (матричная) РНК; тРНК — транспортная РНК. (Hopkins, 1978.)

дифференцировку клетки в ее конечную форму. Формы нервных клеток особенно сложны и, очевидно, определяют виды связей и взаимодействий, типичных для таких клеток. Эта роль ядра будет рассмотрена ниже и в главе 10. Вторая существенная функция состоит в регуляции *синтеза белка* во всей клетке. Как можно видеть, она составляет часть ее роли в управлении ростом и дифференцировкой клетки, но сохраняется и после того, как клетка достигла зрелой формы. По этим причинам ядро считается верховным управляющим центром клетки.

Ядро отделено от цитоплазмы двумя мембранами, одна из которых примыкает к ядру, а другая к цитоплазме (рис. 4.4). Обе они местами сходятся, образуя поры в ядерной оболочке. Такое строение уподобляют мостикам над рвом. Эти поры служат звеньями для сообщения и транспорта веществ между ядром и цитоплазмой.

При управлении белковым синтезом сначала действуют спе-

циальные ферменты, создавая на матрице ДНК *рибонуклеиновую кислоту* (РНК), которая содержит код для управления синтезом определенного белка или фермента. Этот начальный процесс называется *транскрипцией*, а образованная РНК — *информационной* или *матричной* РНК (мРНК). Одновременно происходит построение рибосом. Они представляют собой макромолекулярные комплексы из РНК (*рибосомная РНК*, рРНК) и белка, которые служат собственно центрами белкового синтеза. Они образуются в особой части ядра, называемой *ядрышком*. мРНК и рибосомы переносятся в цитоплазму, где происходит синтез белков в процессе, называемом *трансляцией* (см. ниже). Белки, участвующие в процессах сборки в ядре, поступают из цитоплазмы; таким образом, через ядерные поры происходит оживленное двухстороннее движение, как показывает схема на рис. 4.4. Молекулярный аппарат ядра может подвергаться разным воздействиям. Так, например, ядро служит главной мишенью одного из основных классов гормонов — стероидных. Эстроген и тестостерон, соединяясь с цитоплазматическими рецепторами, образуют комплекс, который переносится в ядро, где стимулирует усиление синтеза определенных мРНК, что ведет к синтезу специфических белков цитоплазмы. Такова основа действия этих гормонов на репродуктивные органы, а также на нервные клетки в гипоталамусе и связанных с последним областях в лимбической области головного мозга (гл. 25 и 28). Некоторые хромосомные аберрации ведут к изъянам в нервных клетках или к их неправильной активности, как, например, при синдроме Дауна. Наконец, ядро может быть местом действия проникающих извне токсинов; так, определенные токсины грибов ингибируют ядерные полимеразы, участвующие в синтезе мРНК. Эти воздействия на ядерные механизмы дают возможность нейробиологам проводить экспериментальные манипуляции, которые позволяют проникнуть в отношения между действием генов, свойствами нейронов и поведением.

Как и в остальных клетках, положение ядра определяет локализацию *тела клетки* (называемого также сомой); иными словами, тело клетки составляет ту часть нейрона, которая содержит ядро. Это может показаться достаточно очевидным, но мы увидим, что определить это не всегда легко. Размеры ядра варьируют в зависимости от размеров тела клетки. У самых крупных нейронов диаметр тела клетки достигает 100 мкм или более, а ядра́ — 20 мкм. Самые малые тела нервных клеток имеют около 5 мкм в диаметре. В таких клетках ядро может почти заполнить тело клетки, оставляя лишь очень узкий ободок цитоплазмы. Тот факт, что отростки нейрона тянутся на большие расстояния, ставит перед ядром особую задачу по управлению белковым синтезом во всех частях нейрона (см. ниже).

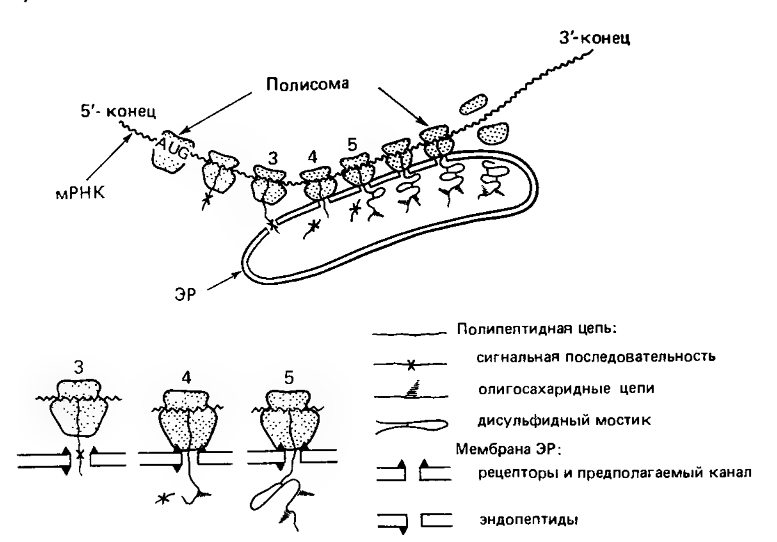


Рис. 4.5. Схема последовательных этапов синтеза белков. *Вверху*. Трансляция мРНК в секреторный пептид начинается в цитоплазме. Аминокислоты образуют сигнальную последовательность; когда она начинает выходить из рибосомы, ее узнают рецепторы в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Рибосома прикрепляется к мембране (этап 3), а пептид, направляемый сигнальной последовательностью, врастает в пространство внутри цистерны (этапы 4 и 5). *Внизу*. В цистерне происходит образование дисульфидных мостиков и олигосахаридных цепей в соответствии со структурой данного пептида или белка. (Palade, Farquhar, 1981.)

Рибосомы и шероховатый эндоплазматический ретикулум

Достигнув цитоплазмы, рибосомы делятся на две популяции. Одни остаются «свободными» в цитоплазме или по отдельности, или в скоплениях («полирибосомы»). В большей части клеток эти рибосомы синтезируют белки, которые остаются в клетке. Вторая популяция рибосом прикрепляется к обширной внутриклеточной мембранной системе, называемой *эндоплазматическим ретикулумом* (ЭР). Как видно на рис. 4.1, он является продолжением оболочки ядра и расходится по всей цитоплазме тела клетки в форме системы мембран, каналов и окруженных мембраной пространств (крупных, плоских, называемых цистернами, и мелких, называемых везикулами или пузырьками). Часть этой системы, к которой прикреплены рибосомы, называется *шероховатым ЭР*. Связанные с мембраной рибосомы синтезируют те белки, которые в большинстве случаев предназначены для выведения из клетки.

Функции рибосом суммированы на рис. 4.5. Синтез белков зависит еще и от третьего типа РНК — *транспортной РНК* (тРНК). Соединяясь с данной аминокислотой, тРНК активирует

ее таким образом, что последняя становится готовой встать на свое место. Эту сборку направляет мРНК. Она прикрепляется к рибосомам и движется сквозь них, определяя таким образом правильную последовательность активированных аминокислот, создающую данный полипептид. После надлежащей укладки цепи полипептид становится белком.

Описанные свойства рибосом прослежены главным образом в клетках, не имеющих истинного ядра (прокариотических), например в бактерии *E. coli*, а также в таких эукариотических клетках, как клетки поджелудочной железы и печени. Общие выводы, по-видимому, приложимы и к нервным клеткам, но имеются также важные отличия. В нервных клетках близ ядра образуется характерное скопление шероховатого ЭР, называемое *субстанцией Ниссля*. Очевидно, оно служит местом интенсивного синтеза белка. В крупных нейронах субстанция Ниссля содержится в изобилии и отличается плотностью; в мелких она может состоять всего лишь из рассеянных частиц. Внимательное рассмотрение показывает, что многие рибосомы в субстанции Ниссля не прикреплены к мембране ЭР, а лежат между мембранами в виде полирибосом. Высказано предположение, что эти скопления участвуют в синтезе сложных белков, специфичных для нервных клеток, возможно, разных для разных типов этих клеток. Некоторая часть белка, синтезируемая в субстанции Ниссля, возможно, секретируется в форме медиаторных веществ. Но полагают также, что большая часть белков, вероятно, служит для поддержания структуры и функции больших ветвящихся отростков нейрона.

Рибосомы производят элементы молекулярного аппарата для большей части клеточных функций: ферменты, белки-переносчики, рецепторы, преобразователи, сократительные и опорные элементы и белки мембран. Как и в ядре, эти элементы подвержены видоизменениям и распаду при различных вмешательствах. Так, например, на бактерии антибиотики оказывают действие, препятствуя на разных специфических этапах процессу трансляции. Дифтерийный токсин инактивирует в нервных клетках один из факторов элонгации, определяющих сборку полипептидов.

При изучении рибосом и других компонентов клетки применяются разнообразные биохимические методы. Один из самых главных основан *на фракционировании клеток*. Основные этапы этой процедуры показаны на рис. 4.6. По своей идее она очень проста: клетки «размалываются» и превращаются в суспензию в определенной среде, образуя нечто вроде супа, который затем переливают в пробирку и центрифугируют с возрастающей скоростью. Разные клеточные элементы образуют осадок, который затем подвергают биохимическому анализу. В нервных клетках

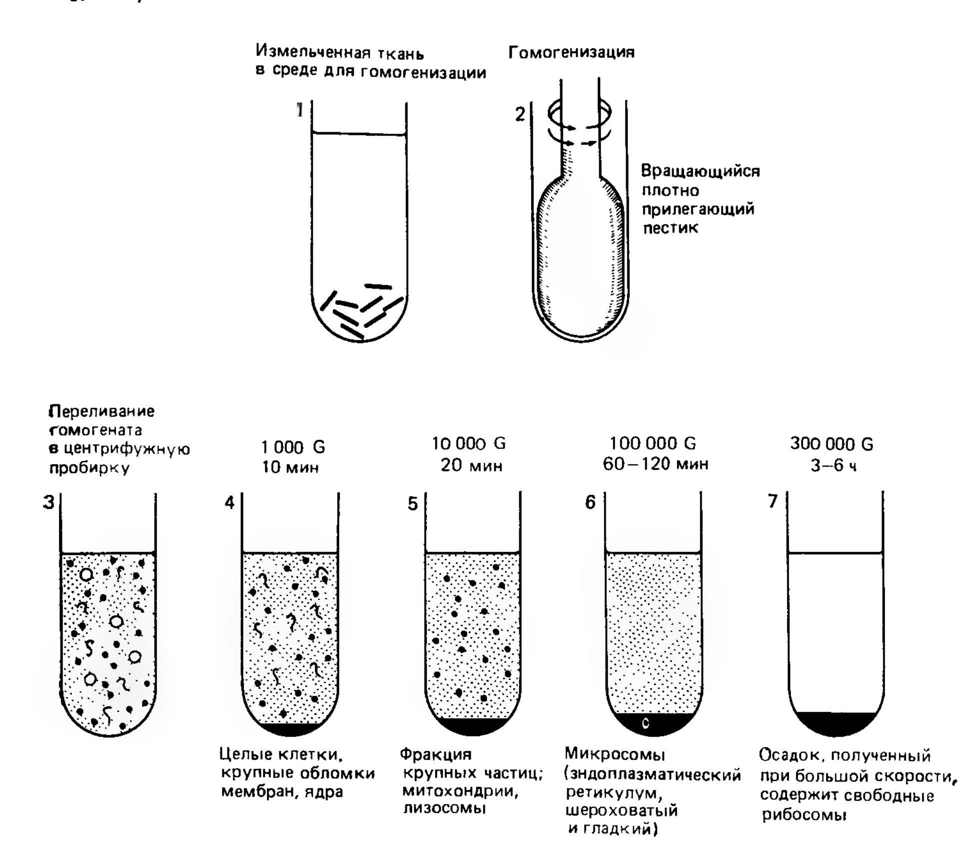


Рис. 4.6. Этапы применения метода фракционирования клеток путем дифференциального центрифугирования (Hopkins, 1978).

наряду с компонентами, общими для всех клеток, этот метод создает субфракцию, которая содержит фрагменты синаптических терминалей, называемые синаптосомами.

Секреция и аппарат Гольджи

Мы описали шероховатый ЭР; а как обстоит дело с другой частью эндоплазматического ретикулума, в котором нет прикрепленных рибосом? Он называется *гладким ЭР*. Это чрезвычайно многообразная структура, которая служит клеткам самыми разными способами. Для других клеток тела мы приведем только два примера. В одном крайнем случае, например в волокне скелетной мышцы, гладкий ЭР образует жесткую внутреннюю систему мембран и каналов. В этом случае его называют

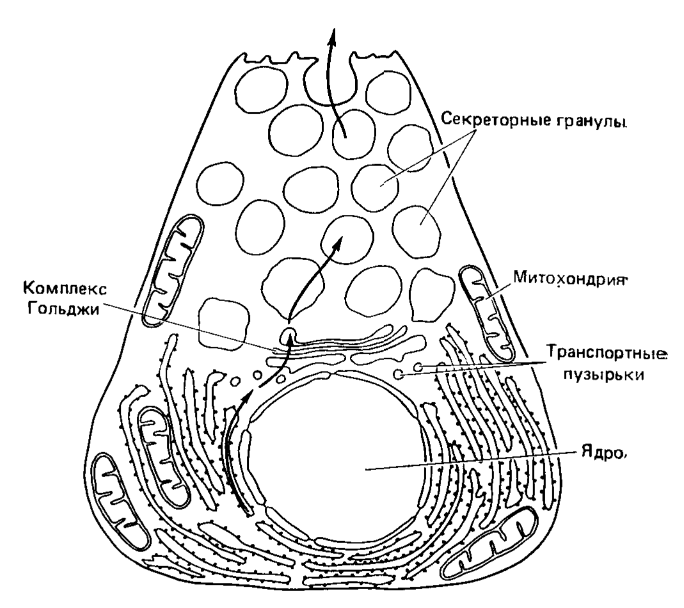


Рис. 4.7. Типичная секреторная клетка (Hopkins, 1978).

саркоплазматическим ретикулумом, и, по-видимому, его функции прежде всего состоят в проведении импульса внутрь волокна и в регуляции уровня кальция в нем в связи с мышечным сокращением. Этот вопрос будет рассмотрен позже, в главе 18.

Секреторная клетка, например клетка печени, использует свой гладкий ЭР совсем иначе. Как показано на рис. 4.7, белки, вырабатываемые шероховатым ЭР, передаются (через транспортные пузырьки) в систему уплощенных мешочков, или цистерн, называемую *аппаратом Гольджи*. Аппарат Гольджи ориентирован, у него имеются внутренняя, *формирующая*, сторона и наружная, *выделяющая*. От этой последней отпочковываются пузырьки, образующие секреторные гранулы. Тем самым функция аппарата Гольджи состоит в хранении, концентрировании и упаковке секреторных белков. Секреторные гранулы остаются в цитоплазме клетки до тех пор, пока ее не стимулируют соответствующие факторы. Тогда гранулы передвигаются к апикальной поверхности, где их мембраны сливаются с плазматической мембраной и выделяют свое содержимое. Этот процесс называется *экзоцитозом* и требует затраты энергии и присутствия свободных ионов кальция.

В этих примерах роль гладкого ЭР представляется довольно ясной. Но в нервных клетках его роль остается несколько загадочной, несмотря на то что аппарат Гольджи впервые был обнаружен в 1898 г. именно в нервных клетках. Здесь он представлен более мелкими скоплениями цистерн, которые поляризованы неотчетливо, рассеяны по цитоплазме и заходят даже в дендриты (но не в аксон). По соседству с аппаратом Гольджи лежат «облачка» мелких пузырьков, которые, вполне возможно, аналогичны транспортным пузырькам в секреторной клетке (рис. 4.7). Однако в своем большинстве нейроны, в отличие от секреторных клеток, не секретируют крупных гранул. Значение гладкого ЭР и аппарата Гольджи для секреции медиаторов и нейромодуляторных веществ пока еще только изучается.

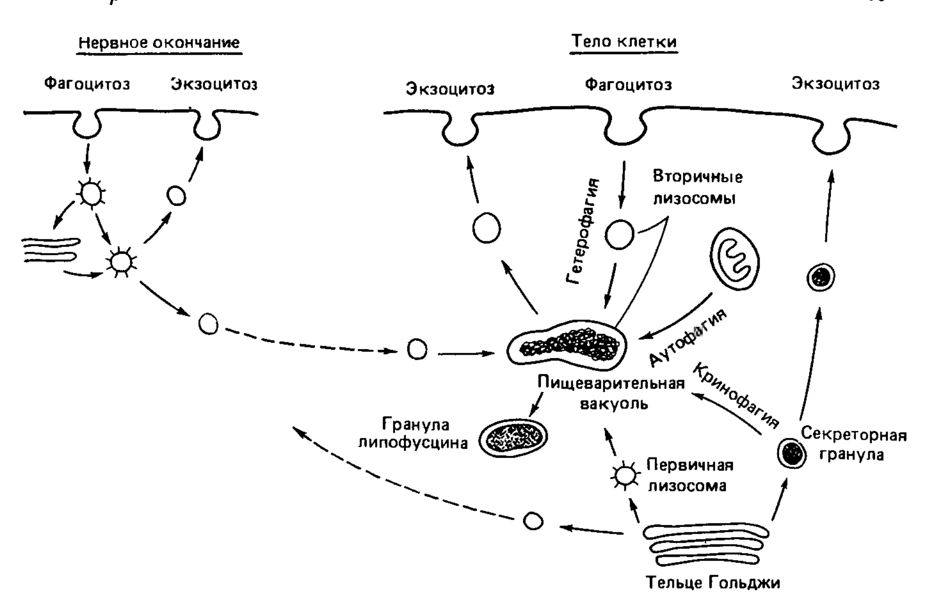


Рис. 4.8. Образование и движение лизосом (Palade, Farquhar, 1981, упрощено).

Лизосомы

Кроме систем, вырабатывающих и переносящих разные вещества, клетка обладает также внутренней пищеварительной системой, состоящей из *лизосом*. Подобно гладкому ЭР, лизосомы представляют собой структуры, заключенные в мембрану. Однако они отличаются тем, что не имеют определенной формы. Величина их варьирует от мелких пузырьков до больших округлых мешочков; они содержат разнообразные гидролитические ферменты, которые расщепляют и переваривают множество соединений, возникающих как внутри, так и вне клетки.

Некоторые функции лизосом и их сложные взаимоотношения с другими составными частями клетки показаны на рис. 4.8.

Первичные лизосомы происходят из аппарата Гольджи путем отпочковывания пузырьков, вокруг которых затем образуется плотный матрикс; такие пузырьки называются *ячеистыми*. Они содержат кислые гидролазы, которые различаются в зависимости от характера пищеварения. Когда начинаются эти процессы, пузырек превращается во *вторичную лизосому* и принимает разные формы в качестве пищеварительной вакуоли. Перевариваемый материал возникает или внутри клетки (переваривание таких веществ называется *аутофагией*), или вне ее (в этом случае процесс называется *гетерофагией*). В некоторых секреторных клетках представлена активность третьего типа; число секреторных гранул в цитоплазме снижается и регулируется процессом *кринофагии*. Содержимое вакуолей или диффундирует в цитоплазму в виде продуктов распада, или подвергается экзоцитозу.

Эта общая схема, по-видимому, приложима и к нервным клеткам, но с некоторыми интересными особенностями. Поскольку многие нервные окончания находятся на большом расстоянии от тел соответствующих клеток, этим окончаниям приходится выполнять некоторые функции полуавтономно. Стимуляция нерва вызывает в окончании появление ячеистых пузырьков, и, как показывает рис. 4.8, по-видимому, в окончании совершается цикл пиноцитоза и экзоцитоза, обладающий некоторыми общими чертами с последовательностью стадий в лизосомной системе тела клетки. На рис. 4.8 видно также, что ячеистые пузырьки сообщаются с транспортной системой, идущей от окончания к телу клетки. Как полагают, именно эта система служит структурной основой для важного экспериментального метода прослеживания нервных связей. Фермент *пероксидаза хрена* (ПХР), вводимый в область окончаний, поглощается ими и переносится обратно к телам клеток. Соответствующие приемы окраски делают видимой переносимую ПХР, устанавливая таким образом связь между местом ее введения и телами клеток, которые посылают волокна в это место (рис. 4.9). Мы часто будем говорить об этом методе в следующих главах при рассмотрении проводящих путей в центральной нервной системе.

Отличительную черту нервных клеток составляет наличие *липофусциновых гранул*. Они образуются у взрослых особей и с возрастом постепенно накапливаются. Поэтому считается, что они представляют собой результат «износа» клетки. С ними связывают также некоторые болезни. Как показано на рис. 4.8, по некоторым данным, эти гранулы происходят из лизосом.

Митохондрии

Большая часть описанных нами клеточных функций требует расхода энергии, и эту энергию в основном доставляют *митохондрии*. После ядра это самая сложная органелла клетки. Как

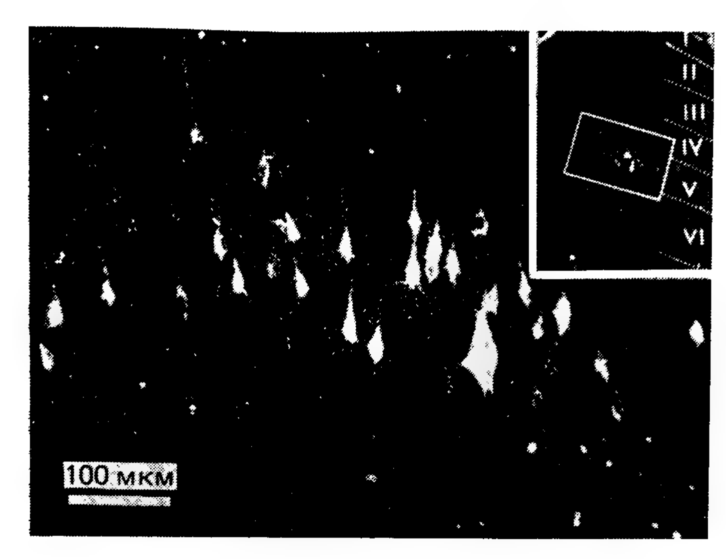


Рис. 4.9. Поглощение и транспорт пероксидазы хрена. Фермент был введен кошке в верхний бугорок четверохолмия; он был поглощен нервными окончаниями и ретроградно перенесен в тела клеток в слое V (см. вставку) поля 19 зрительной коры. (Gilbert, Kelly, 1975.)

показано на рис. 4.10, она имеет форму сигары и обладает гладкой наружной мембраной и внутренней, образующей складки, называемые кристами. Вообще чем больше потребность данной клетки в энергии, тем плотнее упакованы кристы. Внутренняя мембрана относительно непроницаема, поэтому движение веществ через нее требует специальных транспортных механизмов. Наружная мембрана хорошо проницаема для ионов и воды. Недавние электронно-микроскопические наблюдения показывают, что наружная мембрана образует одно целое с гладким эндоплазматическим ретикулумом.

На рис. 4.10 показаны механизмы выработки энергии. Одним из ее источников служит *гликолиз*, цепь реакций *анаэробного расщепления* глюкозы, дающего на одну молекулу глюкозы две молекулы аденозинтрифосфата (АТР) с его макроэргическими фосфатными связями. Все гликолитические ферменты в этой цепи являются растворимыми белками, которые находятся в цитоплазме в свободном состоянии. Напротив, аэробный метаболизм, включающий ацетилирование пировиноградной кислоты и реакции *цикла лимонной кислоты*, дает выход на каждую молекулу глюкозы 36 молекул АТР, т. е. совершенно очевидно служит гораздо более эффективным источником. Все ферменты цикла лимонной кислоты содержатся во внутреннем матриксе митохондрии. Ферменты связанной с этим циклом цепи переноса

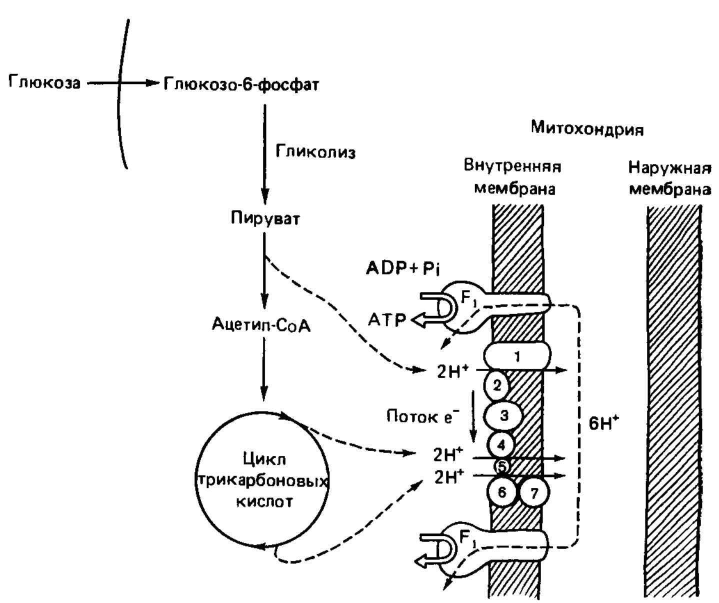


Рис. 4.10. Метаболические пути выработки энергии в митохондрии. Показано сопряжение окислительного фосфорилирования с движением ионов через мембрану митохондрии согласно хемиосмотической гипотезе. Ионы H^+ образуются в цикле трикарбоновых кислот. Ферменты цепи переноса электронов являются компонентами внутренней мембраны митохондрии. Свободная энергия электронов используется для переноса H^+ наружу через мембрану, что создает градиент H^+ между ее двумя сторонами. Потенциальная энергия, заключенная в этом градиенте, используется для синтеза ATP. (Hopkins, 1978.)

электронов входят компонентами во внутреннюю мембрану митохондрии. Считается, что перемещение электронов создает градиент H^+ через внутреннюю мембрану и потенциальная энергия этого градиента расходуется на образование ATP из ADP (рис. 4.10), после чего ATP используется для разных процессов в клетке, требующих затраты энергии.

Большая часть клеток тела способна усваивать различные сахара и преобразовывать их так, что при этом энергия или выделяется, или запасается в клетке в виде гликогена. Однако нервные клетки в головном мозгу позвоночных занимают особое место, так как они используют почти исключительно глюкозу. (У беспозвоночных соответствующим источником энергии служит трегалоза.) Все другие вещества задерживаются гематоэнцефалическим барьером, о чем будет сказано в следующей главе. Большинство нервных клеток лишено также способности запасать гликоген, что еще усиливает их зависимость в отношении энергии от глюкозы в крови и от кислорода, нужного для ее аэробного метаболизма. Вот почему мы теряем сознание, если кровь перестает поступать в наш мозг хотя бы на несколько секунд. Из других функций митохондрий отметим способность запасать кальций, что, как мы увидим, может быть фактором, регулирующим содержание кальция в нервных окончаниях.

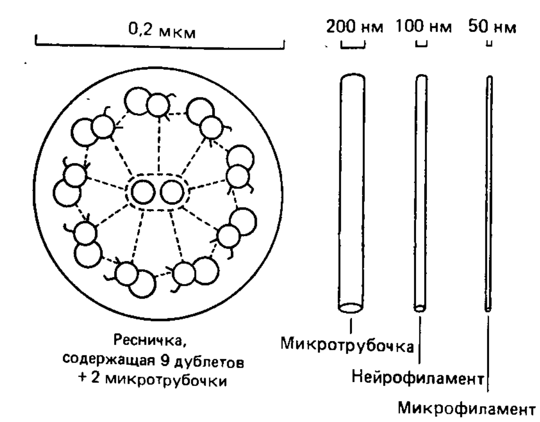


Рис. 4.11. Разная величина трубчатых и нитевидных структур в клетках.

Митохондрии содержат также мелкие рибосомы и даже несколько нитей ДНК. Это говорит о том, что сама митохондрия обладает большей частью свойств клетки; и действительно, возможно, что митохондрии, как полагают, произошли от прокариотического микробоподобного предка. Существует гипотеза, что этот аэробный микроорганизм вступил в симбиотическую связь с анаэробной эукариотической клеткой и внедрился в нее к взаимной выгоде их обоих.

Микротрубочки и микрофиламенты

Кроме упомянутых выше органелл цитоплазма содержит и другие оформленные элементы меньших размеров и более простого строения. Среди них имеется несколько типов фибрилл; в порядке убывающего диаметра это микротрубочки (20—30 нм), нейрофиламенты (10 нм) и микрофиламенты (5 нм).

Микротрубочки, как показывает их название, состоят из длинных неразветвленных трубочек разной длины (рис. 4.11). Стенки их построены из субъединиц специфического белка с молекулярным весом 120 000, называемого *тубулином* (от лат. *tubula* — трубочка). Микротрубочки используются по-разному. Во всех клетках, претерпевающих митоз, из них состоит митотическое веретено. В подвижных ресничках и в жгутиках сперматозоидов они объединены в жесткое образование, составляющее кольцо из 9 пар (дублетов), окружающих центральную пару.

По-видимому, оно создает внутренний скелет цилии, а также движущую силу. Чаще, однако, микротрубочки представляют собой структурные элементы, лишенные какой-либо заметной ориентации. В нервных клетках они лежат в теле клетки по одиночке или рыхлыми группами, которые прокладывают себе путь через цитоплазму в аксон и дендриты. Биохимические исследования показали, что энергию для сборки тубулиновых субъединиц в микротрубочки, по-видимому, доставляет гуанозинтрифосфат. Некоторые растительные алкалоиды, например *колхицин,* связываются с микротрубочками и деполимеризуют их, останавливая митоз в метафазе, а также ингибируют транспорт веществ в аксоне (см. ниже).

Нейрофиламенты тоньше микротрубочек; в электронном микроскопе с высоким разрешением видно, что они тоже имеют трубчатое строение. С помощью биохимических исследований в аксонах обнаружены фибриллярные белки с меньшим молекулярным весом, иной растворимостью и иным аминокислотным составом, чем у тубулина; это могут быть белки нейрофиламентов. Нейрофиламенты встречаются только в нервных клетках. Они особенно заметны в крупных аксонах, где их больше, чем микротрубочек; в то же время в мелких аксонах и дендритах отношение обратное. Нейрофиламенты и их соотношение с микротрубочками меняются при старении, и их крайнее изменение — развитие клубков и бляшек, по-видимому, связано с утратой нейронной функции, лежащей в основе прогрессирующего старения, наблюдаемого при болезни Альцгеймера.

Наличие микротрубочек и нейрофиламентов в аксонах и дендритах естественно навело на мысль, что они, возможно, участвуют в транспорте разных веществ, и множество биохимических работ, в том числе исследования с колхицином, подтверждают это представление. Внутриклеточный транспорт между телом клетки и отходящими от него отростками жизненно важен для экономики нервной клетки, и мы уже привели один пример этого, говоря о транспорте веществ (в том числе ПХР) от нервных окончаний к телу клетки. Такое направление транспорта называется *ретроградным*, а транспорт от тела клетки к окончаниям — *ортоградным.* Это можно показать по-разному, например прямым наблюдением под микроскопом за движением в крупном аксоне (например, в аксоне кальмара), или наблюдениями над выбуханием аксона со стороны тела клетки, проксимально по отношению к месту, где он пережат.

Убедительные опыты показали, что после инъекции меченых аминокислот вблизи тел клеток эти аминокислоты поглощаются телами и включаются в белок, который затем переносится по аксону к его окончаниям. В этих опытах установлены два общих типа *аксонного транспорта: медленный транспорт*, идущий

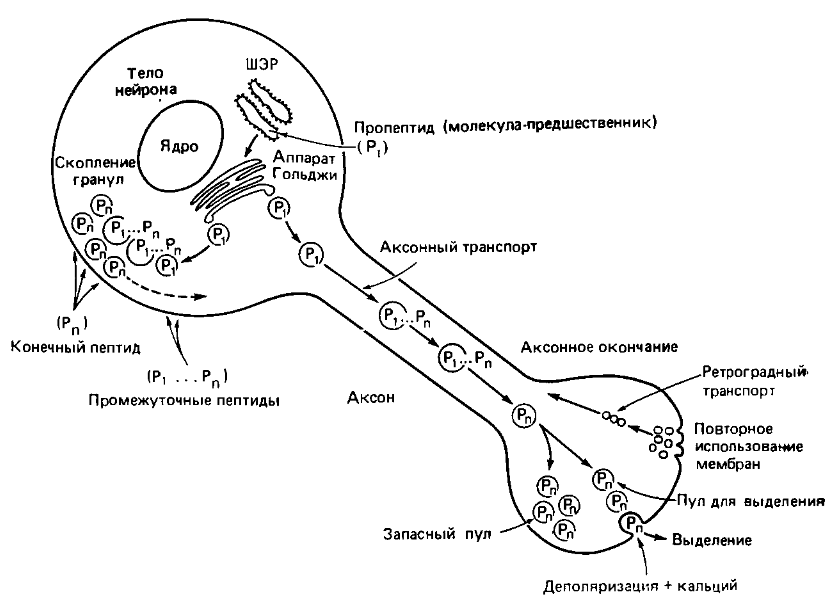


Рис. 4.12. Аксонный транспорт, его отношение к синтезу пептидов в теле клетки и их выходу из окончаний (Mains et al., in: Gainer, Brownstein, 1981).

со скоростью около 1 мм в сутки, и *быстрый*, идущий со скоростью нескольких сотен миллиметров в сутки. Многие переносимые вещества тесно связаны с функциями синаптической передачи, как будет рассказано в главе 9. Транспорт пептидов представлен на рис. 4.12.

Внутриклеточный транспорт послужил основой для ценного метода демонстрации нервных связей в центральной нервной системе. Положение меченых веществ после их инъекции можно установить, делая срезы ткани и помещая их на фотопленку. Этот метод называется *радиоавтографией.* Пример использования такого метода приведен на рис. 4.13. В последующих главах мы часто будем обращаться к результатам, полученным таким методом.

Такую же важную роль играет транспорт в дендритах. В 1968 г. Stretton и Kravitz в Гарварде показали, что краситель (проционовый желтый), введенный микропипеткой в тело нервной клетки, переносится в отростки, где его можно увидеть при помощи флуоресцентной микроскопии. Для клеточной нейробиологии это было ключевым открытием, так как давало исследователю возможность увидеть всю картину ветвящихся отростков регистрируемой клетки. Получалась как бы окраска по Гольджи именно того нейрона, какой хотели изучить. С тех пор с этой целью применяют массу разных веществ, в том числе ПХР,

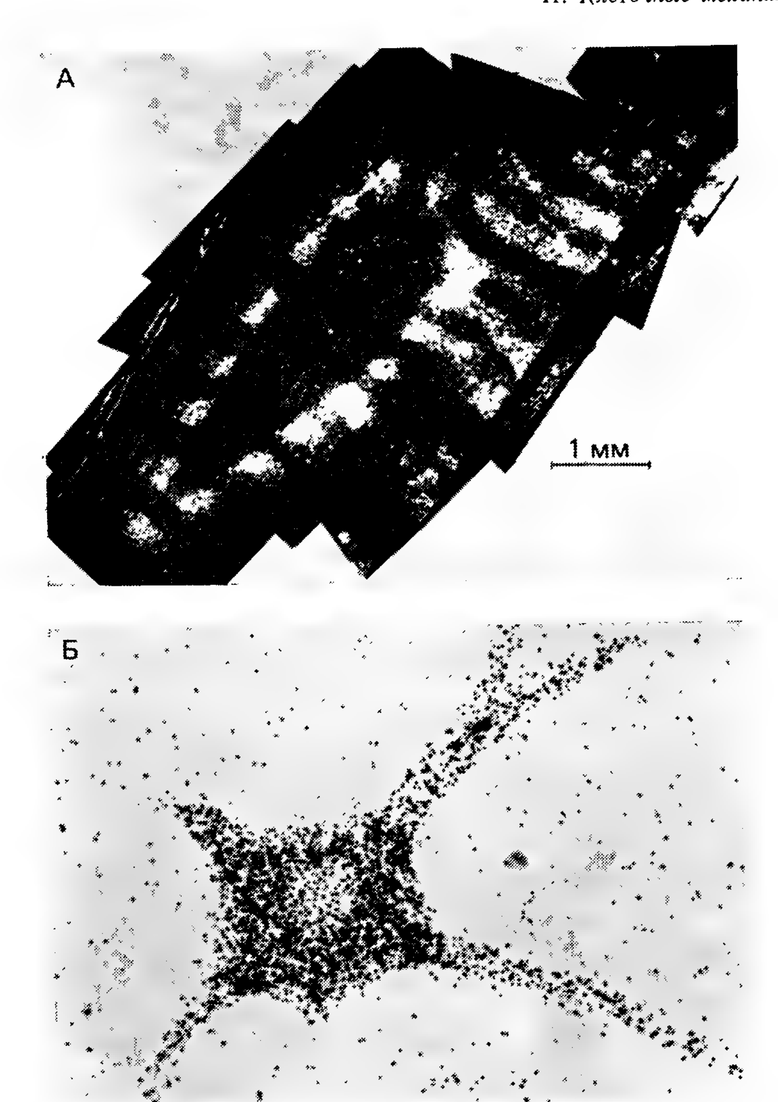


Рис. 4.13. Внутриклеточный транспорт меченых компонентов, по данным радиоавтографии. **А.** Перенос ^{3}H-пролина в зрительную кору обезьяны. Инъекция произведена в один глаз; ^{3}H-пролин включился в белок ганлиозных клеток сетчатки, перешел в их окончания в латеральном коленчатом теле и затем в те его клетки, которые проецируются на кору. Прерывистые полосы — колонки глазодоминантности (см. гл. 17). (Wield et al., 1974) **Б.** Транспорт ^{3}H-фукозы в дендриты мотонейрона после внутриклеточного введения в тело клетки, где сахар включается в гликопротеин (Kreuzberg et al., 1975).

а самое последнее из них — люцифер желтый; зрительно наблюдаемая картина меченых аминокислот в дендритах мотонейрона, полученная методом радиоавтографии, показана на рис. 4.13Б. Способность соотносить физиологические свойства с морфологией клетки лежит в основе значительной части нашего понимания интегративной деятельности нейронов.

Третий тип фибриллярной структуры в клетке составляют *микрофиламенты* (микрониты). Лучше всего они изучены в скелетной мышце, где толстые нити (диаметром 12 нм, состоящие из миозина) и тонкие (диаметром 5 нм, состоящие из актина) расположены в строгом геометрическом порядке и обеспечивают механизм мышечного сокращения (гл. 18). Даже во многих клетках, не относящихся к мышечным, актин удивительным образом составляет до 10% всего клеточного белка и весь или почти весь может иметь форму нитей. Микрофиламенты изобилуют в растущих нервных отростках (гл. 10). Их много также в нейроглии, о чем будет сказано в следующем разделе, и они участвуют в некоторых видах нейронных связей (см. следующую главу). Во многих подвижных клетках они лежат непосредственно под плазматической мембраной, где, как полагают, они управляют движением мембраны и текучестью подлежащей цитоплазмы. Свидетельство этому было получено при наблюдении над торможением движений макрофагов после обработки их цитохалазином В — веществом, добываемым из грибов, которое разрывает микрофиламенты. Аналогичные опыты направлены на понимание роли микрофиламентов в функциях нервных клеток.

Нейроглия и оболочки нерва

Помимо нейронов нервная система содержит и другие типы клеток. Они имеют большое значение, так как помогают регулировать внешнюю среду нервных клеток и играют важную роль во многих их функциях.

Нейроглия. В любой точке на нервной клетке могут соседствовать два вида элементов, обращенных к ней через внеклеточную щель. Первый вид — отросток другой нервной клетки, или волокно. Второй — не-нервные клетки. Этот второй вид называется *нейроглией* или просто *глией*. Такое название им дал знаменитый немецкий невропатолог Рудольф Вирхов, который в 1856 г. обнаружил некое аморфное вещество, окружающее нервные клетки, и присвоил ему название «нейроглия», что означает «нервный клей». Ряд работ, проведенных в начале нашего столетия при помощи светового микроскопа, показал, что нейроглия состоит из особого рода клеток (рис. 4.14). Теперь это доказано электронно-микроскопическими исследованиями, в которых получена полная характеристика разных типов таких клеток.

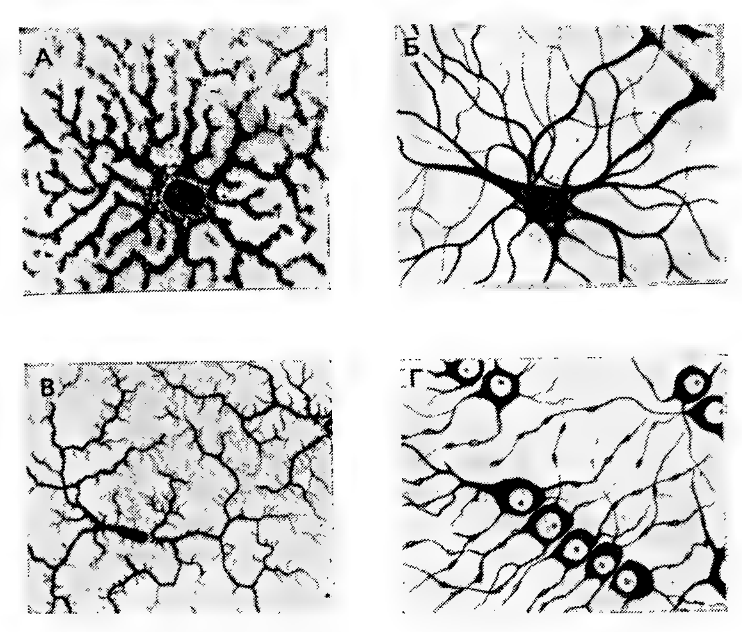


Рис. 4.14. Разные типы нейроглии. А. Протоплазматические астроциты. Б. Фиброзные астроциты. В. Микроглия. Г. Олигодендроциты. (По del Rio-Hortega, in: Bloom, Fawcett, 1975.)

Нейроглиальных клеток очень много; в некоторых отделах нервной системы их в 10 раз больше, чем нервных клеток. Особенно тщательно они изучены и классифицированы в нервной системе позвоночных. Одним из их главных типов является *астроцит*. Он обладает множеством отростков, которые расходятся от тела клетки во всех направлениях, придавая ей вид звезды. В центральной нервной системе некоторые отростки заканчиваются концевой ножкой на поверхности кровеносных сосудов. Астроциты, лежащие в белом веществе головного мозга, называются фиброзными астроцитами из-за наличия множества фибрилл в цитоплазме их тел и ветвей. В сером веществе астроциты содержат меньше фибрилл и называются *протоплазматическими* астроцитами. На электронных микрофотографиях в астроцитах виден несколько более темный цитоплазматический матрикс и множество нейрофиламентов (это те фибриллы, которые видны в световом микроскопе), а также гранулы гликогена в цитоплазме; все это элементы, отличающие астроциты от нервных клеток. У астроцитов имеется также несколько видов соединений, связывающих их друг с другом и с нервными клетками.

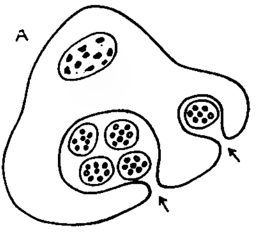
Как полагают, астроциты выполняют следующие функции: 1) служат опорой для нервных клеток; 2) обеспечивают репарацию нервов после повреждения; 3) изолируют и объединяют нервные волокна и окончания; 4) участвуют в метаболических процессах, модулирующих ионный состав, медиаторы и метаболиты, играющие роль в активности нервных клеток и их синапсов. Теперь во многом отвергнуты прежние предположения о том, что астроциты образуют часть гематоэнцефалического барьера или что они принимают участие в транспорте питательных веществ от кровеносных сосудов к нервным клеткам. В центральной нервной системе позвоночных клетки особого вида, названные радиальной глией, существуют только в эмбриональном периоде и служат «путеводными нитями», по которым следуют мигрирующие нейроны (гл. 10 и 31).

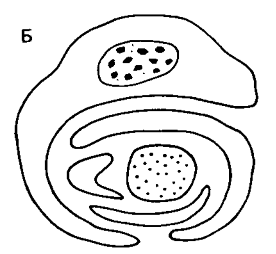
У некоторых глиальных клеток заметно меньше ветвей, и ветви эти тоньше, чем у астроцитов; такие клетки называются *олигодендроцитами*. С помощью электронного микроскопа установлено, что в них мало нейрофиламентов и гранул гликогена, но много микротрубочек. Их ветви часто бывает трудно отличить от отростков нервных клеток, но можно дифференцировать по тому признаку, что они никогда не образуют синапсов. Функции олигодендроцитов еще не полностью определены; убедительные данные говорят о том, что они образуют миелин вокруг аксонов в центральной нервной системе (см. ниже); предполагается также, что они связаны симбиотически с некоторыми нервными клетками и осуществляют сложный метаболический обмен с ними.

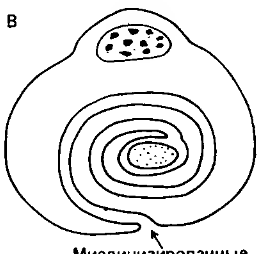
Третий основной тип глиальных клеток — клетки *микроглии*. Эти мелкие клетки рассеяны по всей нервной системе. Где бы ни возникли повреждения или дегенерация, там эти клетки пролиферируют, движутся к очагу и превращаются в крупные макрофаги, которые удаляют и фагоцитируют продукты распада. Тем самым они, видимо, выполняют в нервной системе такую же роль, как макрофаги в ретикулоэндотелиальной системе, которые служат защитой против воспаления и инфекции.

Оболочки нерва. Очень важная роль нейроглии состоит в образовании особых оболочек вокруг длинных аксонов, соединяющих разные части нервной системы. Эти оболочки не только защищают аксоны, но также тесно связаны с их структурными модификациями, необходимыми для проведения сигналов на большие расстояния.

В самом простом случае одиночный аксон или группа аксонов погружены в глиальную клетку, как показано на рис. 4.15А. Так чаще всего происходит с очень тонкими волокнами как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных. Клетки, образующие эти оболочки периферических нервов, представляют собой видоизмененные глиальные клетки, называемые *шванновскими*. Точка, в которой мембраны шванновской клетки сходят-







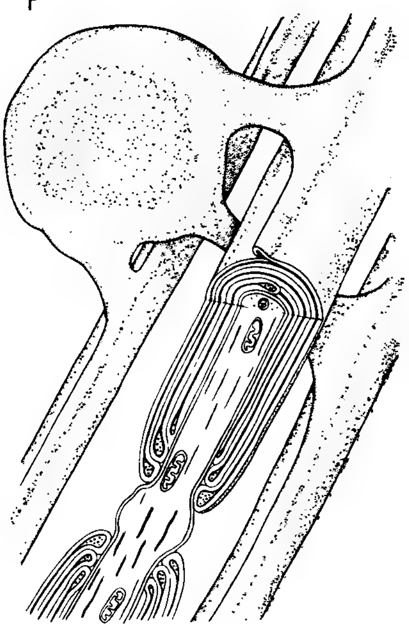


Рис. 4.15. Оболочки нерва. **А.** Одиночная глиальная клетка, окружающая тонкие нервные волокна. **Б.** Рыхлые глиальные оболочки. **В.** Плотная глиальная оболочка, образующая миелин. **Г.** Пространственные отношения между глиальной клеткой, миелиновыми складками вокруг нервного волокна и перехватом Ранвье. (Bunge, 1968.)

ся, окружая аксон или аксоны, называется *мезаксоном* — по аналогии с мезентерием (брыжейкой) кишки. Аксоны, заключенные в такой покров, называются *немиелинизированными*, или *безмякотными*, по причинам, о которых будет сказано ниже.

Несколько сложнее структура там, где аксон окружают несколько свободных складок мембраны шванновской клетки. Это характерно для многих более крупных аксонов беспозвоночных (рис. 4.15Б).

В самых сложных случаях один нейрон плотно покрыт слоями мембран шванновских клеток. Эти слои создаются спиральным закручиванием мембраны шванновской клетки в процессе развития (рис. 4.15В). Вследствие своей плотной упаковки и видоизмененного состава такие слои образуют особую ткань, называемую *миелином*. Эта структура имеет настолько важное значение, что вообще все нервные волокна делятся на *немиелинизированные* (см. выше) и *миелинизированные*, или *мякотные*.

Миелиновая ткань имеет консистенцию жира и для невооруженного глаза белую окраску (как в белом веществе головного мозга). В световом микроскопе такие волокна при обработке их обычными липидными красителями имеют вид *черных* структур. С миелином, извлеченным различными приемами фракционирования клетки (рис. 4.6), проведены биохимические исследования. Они показали, что миелин состоит приблизительно на 80% из липидов и на 20% из белка; один из основных липидов — холестерол, а такие вещества, как цереброзиды и фосфолипиды, содержатся также в разных тканях и у разных видов животных в разных количествах. Рентгеноструктурный анализ показывает, что миелин состоит из единиц, повторяющихся с периодом около 18 нм. В электронном микроскопе его легко узнать по чередованию светлых и темных слоев с периодом около 18 нм, который, если сделать поправку на сморщивание ткани при обработке, соответствует двойной толщине сжатой плазматической мембраны.

Одна шванновская клетка в периферическом нерве снабжает миелином аксон на протяжении около 1 мм. На границах этого участка слои миелина перекрывают друг друга (рис. 4.15Г). Соседние миелинизированные участки разделены просветом — это так называемый *перехват Ранвье*. Здесь плазматическая мембрана аксона лишена оболочек и соприкасается с окружающей ее соединительной тканью всего нервного ствола. Таким образом, мякотное волокно состоит из миелинизированных участков, чередующихся с короткими голыми участками. О том, как эта структура создает особые свойства для эффективного проведения нервных импульсов, будет рассказано в главе 7.

В заключение можно отметить, что миелин встречается почти исключительно у позвоночных. Это позволяет думать, что он составляет существенный элемент в высших нервных функциях, присущих позвоночным. Главный вклад миелина, вероятно, состоит в том, что он обеспечивает эффективное проведение сигнала на большие расстояния. Этим создаются условия для точной интеграции информации, приходящей из далеких друг от друга областей, что, надо думать, необходимо для эволюции высших нервных функций. Природа этих функций, кроме того, зависит от синаптических взаимодействий внутри самих этих областей.

Терминология

Нейроны так разнообразны по форме, что терминология, применяемая к разным частям нейрона и к разным типам нейронов, может показаться несколько запутанной. Если начать с отдельных частей нейрона, то тело клетки — это область, окружающая ядро. В нервных клетках, как и в других, здесь сосредоточены главные органеллы цитоплазмы, что делает возможным их взаимодействие с ядром и между собой. Сюда относятся аппарат Гольджи и (в нервных клетках) субстанция Ниссля и, кроме того, множество митохондрий, шероховатый и гладкий ЭР, полисомы и фибриллярные структуры.

А как обстоит дело с ветвями клетки? Одно из кардинальных свойств нейронов заключается в том, что их ветви весьма разнообразны по форме. В этом отношении нейроны похожи на деревья — у тех и у других по форме ветвления можно определять их типы. Но эти формы так разнообразны, что иногда трудно отличить аксон от дендрита. Попробуем сделать несколько шагов по пути к такому различению.

Некоторые нервные клетки обладают длинными волокнами, которые соединяют их с другими областями нервной системы. Их называют либо *проекционными* нейронами, либо *главными* нейронами, либо *релейными.* Для них характерен одиночный длинный аксон, образующий связи на далеких расстояниях. Такой отросток можно различить в препарате, окрашенном по Гольджи; видно, как он отходит от конусообразной части (аксонного холмика) тела клетки или дендритного ствола. Обычно (но не всегда) он сохраняет один и тот же диаметр по всей своей длине, несмотря на то что отдает ветви. Ветви обычно отходят под прямым углом. Крупные аксоны и их ветви могут быть покрыты миелином. На электронной микрофотографии место выхода аксона из холмика обычно можно установить по плотной подстилке под плазматической мембраной и воронке из микрофиламентов (см. рис. 4.2).

Таким образом, в проекционных нейронах аксон почти всегда можно идентифицировать по тому или иному (а часто по всем) из указанных критериев. Тогда все остальные отростки клетки будут дендритами. Следовательно, дендриты — это все те ветви нервной клетки, которые не удовлетворяют критериям, определяющим аксон. На рис. 4.16А дано несколько примеров проекционных нейронов, к которым применимы эти определения. Обратите внимание на то, что, несмотря на разную специализацию ганглиозной клетки дорсального спинномозгового корешка и нейрона беспозвоночного животного, к ним легко приложимо такое определение.

Нервные клетки второго главного типа заключены полностью в одной области нервной системы. Их называют *собственными*

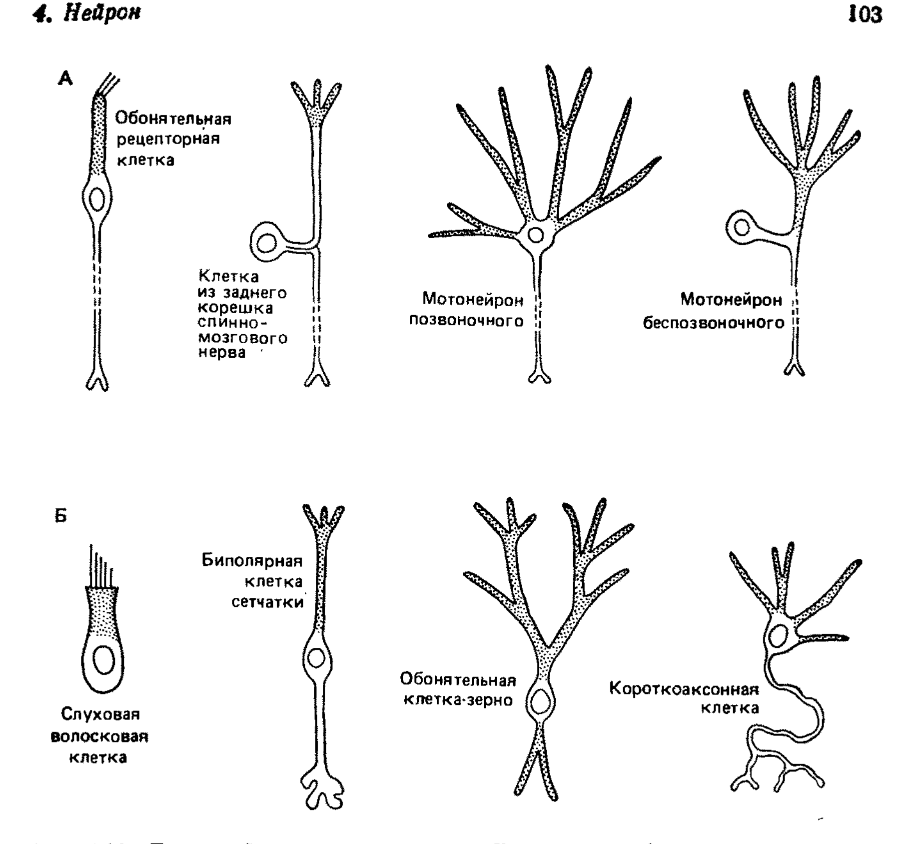


Рис. 4.16. Типы нейронов и их ветвей. Дендриты обозначены пунктиром, аксоны — светлые.

(intrinsic) *нейронами*, или *интернейронами.* Примеры таких клеток показаны на рис. 4.16Б. Здесь встает вопрос о том, что многие интернейроны для выполнения своих функций не нуждаются в аксоне. Так, некоторые из них снабжены только короткими отростками (биполярная клетка); у других нет отростка, который можно было бы счесть аксоном. Эти последние обычно называют *анаксонными*, или *амакриновыми*; следовательно, все их отростки можно называть дендритами. Только в случае клетки с коротким аксоном (короткоаксонная клетка) мы имеем дело с интернейроном, у которого обнаруживаются обычные свойства, присущие проекционному нейрону.

Как сказано в гл. 1, дендриты вначале называли «протоплазматическими отростками», и современные исследования в электронном микроскопе полностью подтвердили справедливость такого представления. Как показано на рис. 4.2, главные органеллы тела клетки заходят без каких-либо резких границ в стволы

дендритов. Этим крупные дендриты четко отличаются от крупных аксонов. Но мелкие аксоны и дендриты не столь различны по своему тонкому строению. Для аксонных окончаний часто бывает характерно множество синаптических пузырьков (см. следующую главу), но их мелкие окончания по своей тонкой структуре мало отличаются от мелких дендритных веточек и окончаний. Места синапсов на аксонах и дендритах будут описаны в следующей главе.

Литература

Barondes S. H., 1981. Biochemical approaches to cell adhesion and recognition. In: Siegel et al. (см. ниже).
Bloom W., Fawcett D. W., 1975. A Textbook of Histology, Philadelphia, Saunders.
Bunge R. P., 1968. Glial cells and the central myelin sheath, Physiol. Rev., 48, 197—251.
Carpenter M. B., 1976. Human Neuroanatomy, Baltimore, Williams and Wilkins.
Fawcett D. W., 1981. The Cell, Philadelphia, Saunders.
Gainer H., Brownstein M. J., 1981. Neuropeptides. In: Siegel et al. (см. ниже).
Gilbert C. D., Kelly J. P., 1975. The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex, J. Comp. Neurol., 163, 81—106.
Hopkins C. R., 1978. Structure and Function of Cells, London, Saunders.
Keeton W. T., 1980. Biological Science, New York, Norton.
Kreutzberg G. W., Schubert P., Lux H. D., 1975. Neuroplasmic transport in axons and dendrites. In: Golgi Centennial Symposium (ed. by M. Santini), New York, Raven., pp. 161—166.
Palade G. E., Farquhar M. G., 1981. Cell biology. In: Pathophysiology, The Biological Principles of Disease (ed. by L. H. Smith and S. O. Thier), Philadelphia, Saunders, pp. 1—56.
Shepherd G. M., 1979. The Synaptic Organization of the Brain, New York, Oxford.
Stretton A. O. W., Kravitz E. A., 1968. Neuronal geometry: determination with a technique of intracellular dye injection, Science, 162, 132—134.
Wiesel T. N., Hubel D. H., Lam D. M. K., 1974. Autoradiographic demonstration of ocular-dominance columns in the monkey striate cortex by means of transneuronal transport. Brain Res., 79, 273—279.

Рекомендуемая дополнительная литература

Lehninger A. L., 1975. Biochemistry, New York, Worth.
Ochs S., 1981. Axoplasmic transport. In: Siegel et al. (см. ниже).
Peters A. S. L. Paley, H. de F. Webster, 1976. The Fine Structure of the Nervous System, New York, Harper and Row.
Rakic P. (ed.), 1976. Local Circuit Neurons, Cambridge, Mass., MIT Press.
Siegel G. J., Albers R. W., Agranoff B. W., Katzman R., 1981. Basic Neurochemistry, Boston, Little Brown.
Watson J. D., 1978. The Molecular Biology of the Gene, Menlo Park, W. A. Benjamin.

5
Синапс

Как сказано в главе 1, основная задача нейробиологии состоит в том, чтобы понять, как отдельные строительные блоки — нейроны — организованы в функциональные системы. В основе такой организации лежат соединения (контакты) между нейронами. Эти соединения называются *синапсами*. Ведущему современному нейробиологу С. Палею (S. Palay) принадлежат слова: «Концепция синапса — сердце нейронной доктрины». Давайте совершим краткий экскурс в историю, чтобы увидеть, как накапливались наши знания о синапсах.

Появление идеи о синапсах связано с именем английского физиолога Шеррингтона. Примерно в 1890 г., когда Кахал и его современники получили анатомические данные в пользу того, что нейрон — это клетка, Шеррингтон только начинал изучать рефлексы спинного мозга. В своей работе он выполнил тщательный анализ анатомии и физиологии спинальных нервов и спинного мозга. Полученные результаты явились основой для всех последующих теоретических представлений о рефлексе как основной единице при анализе функций спинного мозга, а также других частей нервной системы (этот вопрос будет рассмотрен в гл. 20).

Результаты, полученные Шеррингтоном, заставили его задуматься над тем, каким образом активность, поступающая по чувствительным волокнам в спинной мозг, переходит на двигательные клетки, иннервирующие мышцы. В процессе исследований он пришел к заключению, что для такого перехода требуются свойства, отличные от тех, которые нужны для проведения сигналов в самих волокнах. Если Кахал и его коллеги правы и чувствительные нервные волокна ветвятся и образуют свободные окончания, то такие особые свойства следовало бы приписать особым контактам между этими окончаниями и двигательными клетками. Когда Фостер (M. Foster) в 1897 г. решил переработать свой учебник физиологии, он попросил Шеррингтона написать новые главы по спинному мозгу, что тот и сделал, сформулировав вначале следующее простое положение:

«На основании тех знаний, которые накоплены в настоящее время, мы пришли к мысли, что окончания ветвей древовидного образования одного нейрона не переходят непрерывно в вещество дендрита или тела другого, а лишь контактируют с ними. Такое особое соединение одной нервной клетки с другой можно назвать *синапсом*».

Термин *синапс* заимствован из греческого языка, где он означает соединение. С анатомической точки зрения Шеррингтон считал, что синапс — это участок с наличием «поверхностей раздела». При этом он всегда подчеркивал, что синапс — в первую очередь *функциональное* соединение. Возможные функции синапса Шеррингтон понимал достаточно широко, о чем свидетельствует следующий отрывок из его знаменитой книги «Интегративная деятельность нервной системы», опубликованной в 1906 г.:

«Такая поверхность может замедлять диффузию, поддерживать осмотическое давление, ограничивать передвижение ионов, накапливать электрические заряды, поддерживать двойной электрический слой, изменять форму и поверхностное натяжение при изменениях разности потенциалов... или служить мембраной между разбавленными растворами электролитов с разной концентрацией или между коллоидными взвесями с разными знаками зарядов».

Мы далее увидим, что такое широкое определение весьма необходимо для того, чтобы охватить все многообразие типов взаимодействия между нервными клетками, установленное современными исследованиями в этой области.

Одним из важных признаков спинальных рефлексов является то, что процесс протекает в направлении от сенсорных единиц к двигательным, но никогда не осуществляется в противоположном направлении. Шеррингтон предположил, что это происходит благодаря тому, что синапс устроен наподобие вентиля. Эта мысль согласовалась с другой — о том, что дендриты и сома нервной клетки являются *рецепторными* частями нейрона, на которые поступают сигналы, а аксон и его терминали — *эффекторными* частями, по которым сигналы уходят. Такое представление о работе нейрона было разработано примерно в 1890 г. Кахалом и бельгийским анатомом А. Ван-Гегухтеном (который сразу вслед за Кахалом овладел методом Гольджи) и получило название «закон динамической поляризации». Вскоре этот «закон» был признан следствием нейронной доктрины. Он послужил логической основой для понимания того, как отдельные нервные клетки могут объединяться в группы и в цепочки, по которым передаются нервные сигналы (А, Б на рис. 5.1). Только в последнее время, когда были проведены новые исследования по ультраструктуре и физиологии синаптической организации и потребовалось объяснить сложное синаптическое взаимодействие дендритов и аксонных терминалей, этот закон пришлось подвергнуть пересмотру.

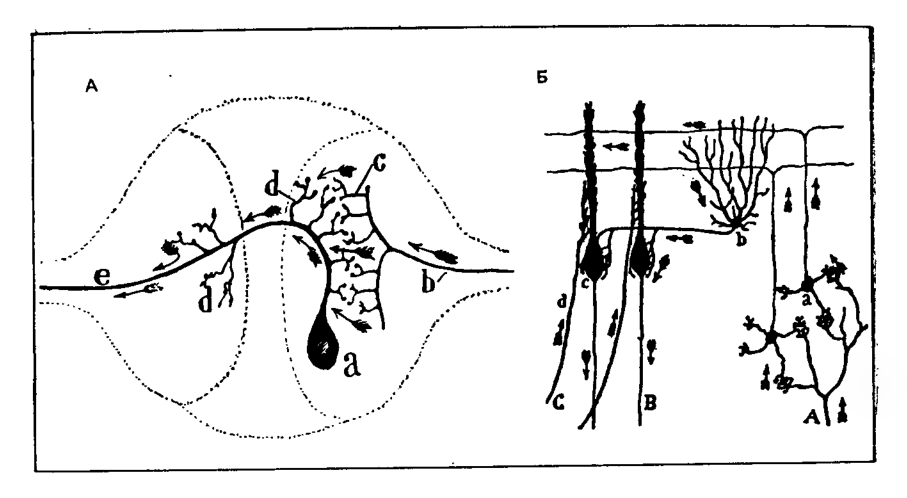


Рис. 5.1. Схемы Кахала, указывающие направление переноса сигналов в нервных клетках и в нервных сетях в соответствии с «законом динамической поляризации». А. Ганглий беспозвоночного. Б. Мозжечок. (Cajal, 1911.)

В современных нейробиологических исследованиях большое внимание уделяется именно синапсу и его роли в работе нервной системы. Это не случайно, поскольку синапс можно рассматривать как неотъемлемую и важную часть нейрона. Таким образом, можно думать, что *нейрон — это клетка, которая соединяется с другими клетками посредством синапсов, осуществляющих передачу специфических сигналов, лежащую в основе поведения*. Обратите внимание, что эта формулировка по сути аналогична определению предмета нейробиологии, которое было дано в главе 1.

Установив важность синапса, мы должны также осознать тот факт, что речь идет не о единственном способе взаимодействия между нервными клетками. Это взаимодействие на самом деле принимает много разных форм, и все эти формы используются в процессе функционирования нейронов. Следовательно, нам нужен более широкий взгляд на природу межнейронных отношений.

Любое взаимодействие между двумя нервными клетками имеет три составляющие. Одна из них — клетка или ее отросток, которые посылают сигналы; это *пресинаптический* компонент. Другой компонент — клетка или ее отросток, которые принимают сигналы; это *постсинаптический* компонент. Третьей составляющей служат посредники между двумя первыми. Этот третий компонент может оказаться столь же важным при установлении характера взаимодействия нейронов, как и два дру-





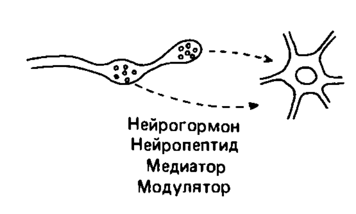


Рис. 5.2. Типы дистантных химических взаимодействий между клетками.

гие. В самом деле, именно по этому третьему компоненту можно различать три основные степени близости между первыми двумя: они могут быть отнесены друг от друга на некоторое расстояние (быть дистантными), могут быть смежными (juxtaposition) и, наконец, они могут соприкасаться, образуя морфологический контакт. Наше изложение будет построено с учетом трех этих степеней близости.

Дистантные взаимодействия между нейронами

Предельный случай взаимодействия между двумя клетками соответствует ситуации, когда эти клетки находятся в двух разных организмах. Примером взаимодействия такого типа является случай выделения особого вещества в воздух или в воду одной из особей того или иного вида, тогда как другая особь того же вида способна улавливать это вещество и реагировать на него (рис. 5.2). Таким веществом является *феромон,* который играет важную роль в поведении многих видов животных (что будет обсуждаться в гл. 12 и 28). Шнайдер (D. Schneider), один из пионеров изучения феромонов, с отттенком юмора предложил рассматривать описанную ситуацию как своего рода «гигантский синапс». В самом деле, в данном случае не только присутствуют три компонента, но имеются специфические молекулярные рецепторы и взаимодействия, во многом сходные с теми, которые присущи синаптической передаче. Однако в данном случае передаточный компонент испускается не

нейроном, а железистой клеткой, поэтому это нельзя назвать примером межнейронного взаимодействия, а скорее примером особого рода активации рецепторной клетки, которая в свою очередь запускает специфическое поведение.

Большое расстояние между двумя взаимодействующими клетками может быть и в том случае, когда эти клетки принадлежат двум разным органам одного и того же организма. Такая ситуация возникает тогда, когда одна из клеток выделяет *гормон*, который переносится током крови и вызывает специфический ответ клеток другого органа. Как будет видно в дальнейших главах, гормоны играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма. В некоторых случаях гормоны выделяются клетками желез и воздействуют на клетки других желез или же на клетки гладких мышц различных внутренних органов. Однако в ряде случаев гормоны выделяются нервными клетками и воздействуют на железы или мышцы, и наоборот, некоторые гормоны выделяются железами и воздействуют на нервные клетки. Особенно важно, что сейчас накоплено множество фактов, свидетельствующих о секреции нейронами различных гормоноподобных веществ, воздействующих на другие нейроны. Речь идет о *нейрогормонах*, или *нейроактивных пептидах*. Нейроны, которые синтезируют и выделяют эти вещества, называются *нейроэндокринными* клетками. Становится все труднее проводить грань между двумя типами клеток — нейроэндокринными клетками и теми нейронами, которые в добавление к обычным нейронным способам сигнализации выделяют нейроактивные пептиды или гормоны. Нейроэндокринные клетки имеются как у многих беспозвоночных, так и у позвоночных. Как показано на рис. 5.2, в случае нейрогормона имеются все три компонента синапса, с той лишь особенностью, что опосредующий компонент действует не только через межклеточную жидкость, но и через кровь.

Сходство между гормональным и синаптическим действием можно рассмотреть на примере адреналина. Традиционно адреналин считался гормоном, который выделяется в мозговом веществе надпочечников при подготовке организма к «борьбе или бегству». Его выделение стимулируется волокнами симпатической нервной системы. Адреналин — производное норадреналина, который во многом оказывает сходное действие и который, кроме того, служит медиатором для некоторых синапсов. Адреналин действует на некоторые из рецепторов, на которые действует и норадреналин, рецепторы же активируют «второй посредник» — циклический АМР, который участвует также и в постсинаптических реакциях ряда синапсов. Таким образом, действие некоторых видов гормонов и синапсов перекрывается (см. гл. 9).

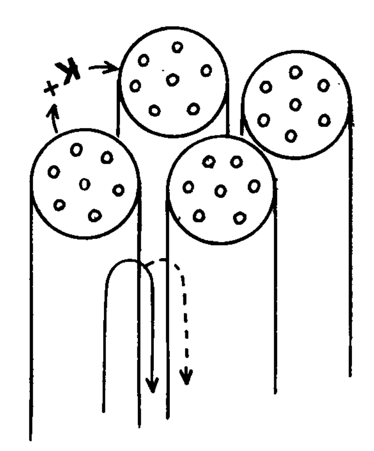


Рис. 5.3. Смежность мембран на примере пучка немиелинизированных аксонов, в которых создаются условия для взаимодействия посредством ионов или электрического тока.

В пределах ограниченного участка нервной системы терминаль или другая часть нейрона способна выделять химические вещества, диффундирующие через межклеточное пространство и воздействующие на нейроны, с которыми у первого нейрона нет прямого контакта. Так, клетки среднего мозга позвоночных широко посылают свои аксоны во многие отделы нервной системы, где эти аксоны ветвятся и оканчиваются, не образуя во многих случаях контактов с конкретными структурами. Тем не менее в ветвях и терминалях таких аксонов имеются везикулы и нейромедиаторы, что позволяет сделать предположение о выделении ими веществ, оказывающих влияние на близлежащие нейроны (рис. 5.2). Аналогичное выделение подобных веществ происходит в ряде мест из дендритов. Степень воздействия таких веществ ограничена диффузией и другими факторами. Как будет обсуждаться в главе 9, эти вещества могут действовать как *модуляторы* и как специфические *медиаторы*.

Смежность мембран

Рассмотрим теперь ситуацию, когда мембраны двух нейронов расположены в непосредственной близости друг к другу и разделены лишь обычным межклеточным пространством или щелью шириной примерно 20 нм. Назовем это смежностью (juxtaposition) двух мембран. Такая ситуация довольно часто встречается в нервной системе. Можно даже сказать как об общем правиле, что нейроны обычно группируются друг возле друга, их мембраны прилежат друг к другу, за исключением тех мест, где между ними оказываются мембраны глиальных клеток, изолирующие отростки нейронов. Как показано на рис. 5.3, такие отношения соседних мембран характерны для некоторых типов тонких немиелинизированных аксонов (например, для аксонов обонятельного нерва или для параллельных волокон мозжечка). Подобная ситуация повсеместно встречается в нейропилях, расположенных в локальных участках нервной системы, а также между терминалями аксонов и дендритами. Мембраны нейронов и клеток глии почти всегда располагаются смежно.

Предполагают, что такая смежность облегчает выполнение ряда функций. Любое перемещение химических веществ, таких как ионы или метаболиты, из одной клетки в межклеточную щель может оказывать влияние как на ту же самую клетку, так и на отростки соседних клеток. Этим путем осуществляется захват веществ, например ионов K^+ или медиатора ГАМК, клетками глии. Следует признать, что наши познания относительно всякого рода молекулярных перемещений через смежные мембраны все еще остаются весьма скудными. При определенных обстоятельствах смежность мембран обеспечивает также возможность электрического взаимодействия между отростками соседних клеток. Участки, через которые осуществляется такое взаимодействие, называют эфапсами (см. гл. 8).

Соединения мембран

Самая тесная связь между нейронами обеспечивается специфическим контактом их мембран — это наблюдается в тех участках, где: 1) две мембраны подходят одна к другой вплотную или сливаются и (или) 2) мембраны кажутся уплотненными. Такие участки можно обнаружить во всех областях тела. В зависимости от структурных особенностей они носят различные наименования — окклюзионные контакты, десмосомы, плотные контакты (tight junctions) щелевые контакты (gap junctions), а также микрозональные контакты (zonulae adherentes). Они сильно варьируют по величине и форме от небольших точек до длинных полос или пятен. Подобные соединения могут выполнять ряд функций — обеспечивать обычное сцепление, перенос веществ в ходе метаболических процессов или в процессе эмбриогенеза, ограничивать перемещение веществ во внеклеточном пространстве. Например, последняя из упомянутых функций обеспечивается с помощью *плотных контактов* между клетками, выстилающими кровеносные сосуды и желудочки мозга. Как видно из рис. 5.4, два внешних листка элементарной мембраны разных клеток полностью сливаются, образуя пятислойный комплекс. Такие плотные контакты ограничивают перемещение веществ во внеклеточном пространстве и составляют основу так называемого гематоэнцефалического барьера.

Важным видом мебранного соединения в нервной системе является так называемый *щелевой контакт* (gap junction). Здесь внешние листки разделены щелью в 2—4 нм, в результате чего образуется семислойный комплекс (рис. 5.4 и 5.5). В некоторых случаях отмечена корреляция между наличием таких соединений и физиологическими данными о низкоомной электрической связи между двумя нейронами. В связи с этим такие соединения относят к *электрическим синапсам*. Диаметр такого соединения варьирует от 0,1 до 10 мкм. При наблюдении в микроскоп с высоким разрешением под каждой из контактирующих мембран заметно какое-то плотное вещество. Можно показать, что эти мембраны входят в состав двух систем каналов, одна из которых непрерывно переходит в межклеточное пространство, а другая соединяет обе клетки. Электрические синапсы — распространенный вид межнейронных связей у беспозвоночных и низших позвоночных. Они были также обнаружены в нескольких участках мозга млекопитающих. Щелевые контакты имеются не только между нейронами, но и между клетками многих других типов. В табл. 5.1 перечислены некоторые

Таблица 5.1. Физиологические функции межклеточных каналов (по Loewenstein, 1981, с изменениями)

А. Тканевой гомеостаз
  1. Выравнивание межклеточных различий электрического потенциала
  2. Выравнивание межклеточных различий в концентрациях малых молекул
  3. Транспорт питательных веществ из клетки в клетку

Б. Регуляция передачи сигналов
  1. Сигналы, влияющие на процессы в цитоплазме
    а. Химические сигналы: циклические нуклеотиды, различные метаболиты
    б. Электрические сигналы: распространение электрической активности в сердце, гладких мышцах, электрических синапсах
  2. Сигналы, влияющие на генетические процессы
    а. Клеточная дифференцировка: межклеточные каналы повсеместно распространены в эмбриональных тканях
    б. Рост клеток: каналы необходимы для регуляции роста и предотвращения неконтролируемого (злокачественного) роста

В. Организация надклеточных структур
  1. Усиление реакций клеток с помощью диффундирующих факторов (например, циклических нуклеотидов) или электрических реакций, чувствительных к потенциалу
  2. Иерархические взаимодействия: управление активностью вторичных звеньев в клеточной цепи первичным водителем ритма, как, например, в сердце и в некоторых нервных сетях

функции щелевых контактов, связанных с наличием межклеточных каналов. Большинство этих функций, по-видимому, свойственно и щелевым контактам между нейронами.

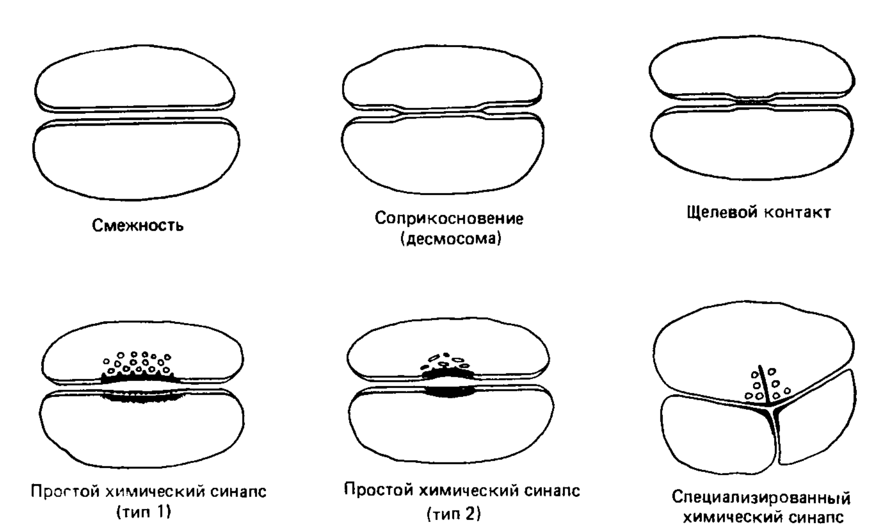


Рис. 5.4. Типы соединений между нервными клетками (Shepherd, 1979).

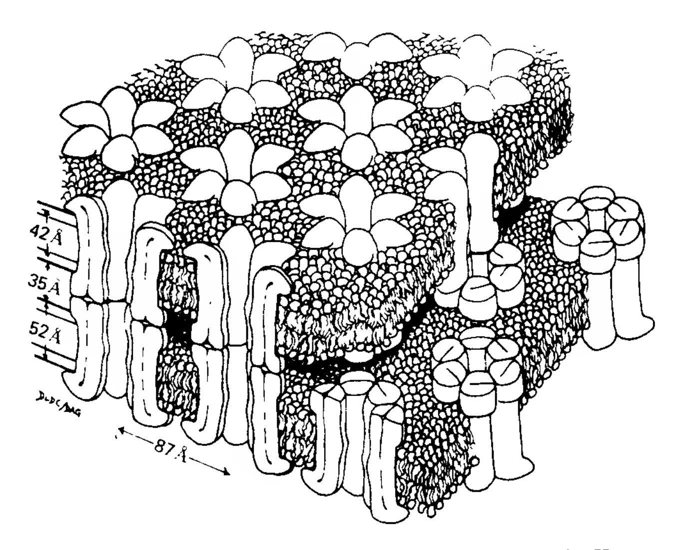


Рис. 5.5. Схема щелевого контакта (электрического синапса). Каналы обеспечивают возможность межклеточного обмена низкомолекулярными веществами и электрическую связь. Некоторые из таких соединений проводят ток только в одном направлении («выпрямители»). Стенки каналов состоят из шести пар белковых субъединиц, которые пронизывают двойной липидный слой каждой плазматической мембраны. Из-за наличия зазора между мембранами внеклеточные вещества могут проходить между каналами. (Makowski et al., 1977.)

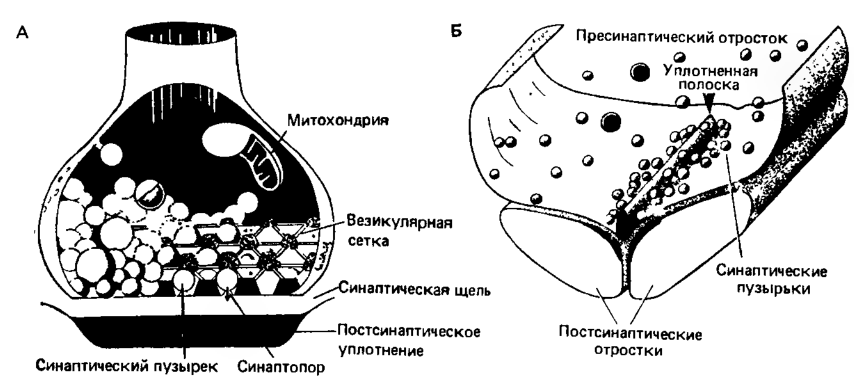


Рис. 5.6. Строение химического синапса. А. Схема простого контакта (Akert et al., 1972). Б. Схема пластинчатого синапса (в метаторакальном ганглии таракана) (Wood et al., 1977).

Химические синапсы

Самым сложным и, как считают, самым распространенным видом соединений в нервной системе является химический синапс (рис. 5.6). Морфологически он отличается от других форм сближения мембран тем, что они здесь строго ориентированы или поляризованы в направлении от нейрона к нейрону. Эта поляризация определяется главным образом двумя признаками: 1) неодинаковой степенью уплотненности двух смежных мембран и 2) наличием группы небольших везикул вблизи синаптической щели. В определенных случаях (например, для нервно-мышечного соединения) можно четко показать, что передача сигнала происходит со стороны отростка, содержащего везикулы, к другому отростку, так что с уверенностью можно говорить о наличии *пресинаптического* и *постсинаптического* отростков.

С помощью электронной микроскопии синапсы впервые были идентифицированы, как упоминалось в главе 1, в середине 1950-х годов. В 1959 г. Грэй (E. Gray), работавший в Лондоне, получил данные о наличии в коре полушарий головного мозга двух морфологических типов синапсов. В настоящее время почти единодушно считают, что такое разделение на два типа вполне оправдано, несмотря на то что имеется множество незначительных вариаций и отклонений от основных типов. Эти два типа синапсов показаны на рис. 5.4 и 5.6. Различительные признаки можно суммировать так. Тип I: синаптическая щель шириной примерно 30 нм, сравнительно большая зона контакта (1—2 мкм в поперечнике), заметное накопление плотного матрикса под постсинаптической мембраной (т. е. асимметричное уплотнение двух смежных мембран). Тип II: синаптическая

щель шириной примерно 20 нм, сравнительно небольшая зона контакта (менее 1 мкм в поперечнике), уплотнения мембран выражены умеренно и симметричны.

После того как существование двух этих типов синапсов стало общепризнанным, в 1965 г. Утидзоно (Uchizono) из Японии получил данные о том, что во многих отделах мозга синапсы типа I ассоциируются с наличием больших сферических везикул (диаметром примерно 30—60 нм), которые обычно там присутствуют в большом количестве. Напротив, синапсы типа II характеризуются небольшими (диаметром 10—30 нм) везикулами, которые не столь многочисленны и, что важно, принимают различные эллипсовидные и уплощенные формы. Различия между округлыми и плоскими уплотненными везикулами не являются ярко выраженными — во многих синапсах везикулы просто имеют тенденцию менять форму.

Два этих морфологических признака (симметрия мембранных уплотнений и форма везикул) удобно использовать для характеристики синапсов. Эти различия отчетливо выявляются с помощью специальной методики, при которой небольшие кусочки ткани сначала замораживают, а затем быстро раскалывают резким ударом острой бритвы. На рис. 5.7 показана микрофотография образца, приготовленного по такой методике. Линии раскола прошли не между мембранами двух соседних нейронов, а между внутренним и наружным листками одной мембраны. Как можно видеть, линия скола переходит с одной мембраны на другую, т. е. полностью перерезает отросток, а также синапс между пре- и постсинаптическим отростками. С внутренней стороны наружного листка постсинаптической мембраны можно видеть скопление внутримембранных частиц. Этот признак характерен для синапсов типа I. Напротив, у синапсов типа II такого скопления частиц не наблюдается.

Возможность различать эти типы синапсов снабдила морфологов весьма удобным инструментом для понимания синаптической организации определенных областей мозга. Удобство этого инструмента основано на предположении, что все синапсы, образуемые одним нейроном с остальными нейронами, принадлежат либо к одному, либо к другому типу. Это допущение нередко называют *морфологическим следствием закона Дейла*. Под законом Дейла обычно понимают утверждение о том, что у данного нейрона во всех его синапсах протекает один и тот же физиологический процесс. Как мы увидим в главе 9, это не то, что постулировал сам Дейл, и не то, что обнаруживает электрофизиология. Не доказано также, что данное морфологическое следствие универсально. Однако для большинства областей мозга обычно допускают, что все синапсы, образуемые одним нейроном, относятся к одному типу.

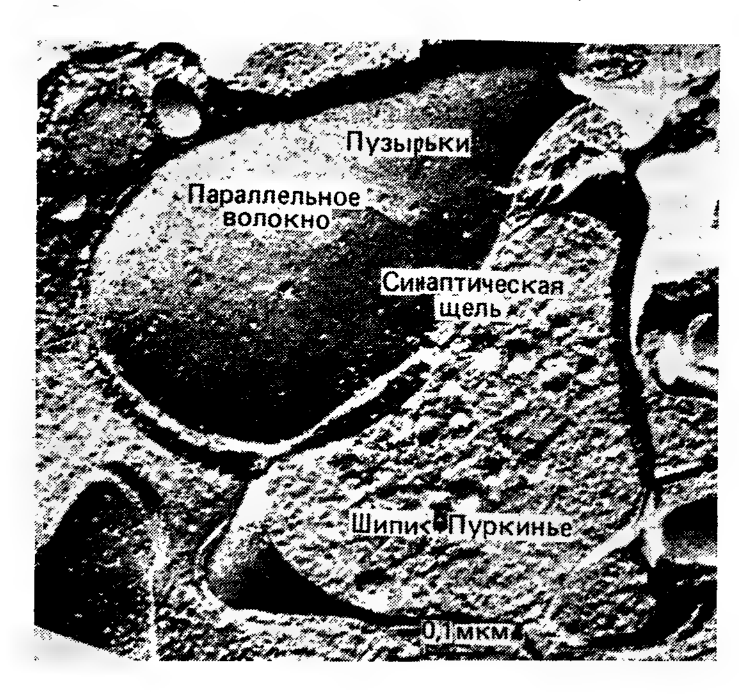


Рис. 5.7. Синаптические терминали мозжечка в препарате, полученном методом замораживания — скалывания. Линия скола проходит таким образом, что можно видеть внутреннюю поверхность наружного листка мембраны дендритного шипика клетки Пуркинье. Скол также проходит через синаптическую терминаль параллельного волокна. Обратите внимание на везикулы (пузырьки) в пресинаптической терминали, расширенную синаптическую щель и скопление небольших частиц в мембране постсинаптической терминали. (Landis, Reese, 1974.)

Многие нейроморфологи скептически относятся к ценности такого деления синапсов на два типа, поскольку, как было показано, уплощение везикул зависит от осмолярности растворов, используемых при приготовлении образцов ткани для электронной микроскопии. Однако в некотором смысле все изображения, которые получаются при электронной микроскопии, являются искажениями истинной динамической картины, характеризующей состояние живой ткани. При интерпретации электронно-микроскопических или иных морфологических препаратов этот факт постоянно нужно иметь в виду. Признание двух типов синапсов обеспечило заметный прогресс в понимании синаптической организации мозга, поэтому этим положением можно с достаточным основанием пользоваться при обзоре современного состояния дел в данной области.

Рис. 5.8. Типы пузырьков и гранул в нервных клетках.

Электронопроницаемые	Вещества
Небольшие, сферические 40–60 нм	Ацетилхолин, аминокислоты
Небольшие, уплощенные, 30–60 нм	ГАМК, глицин
Окаймленные, пиноцитозные	?
Электроноплотные	
Небольшие, 40–60 нм	Катехоламины
Средние, 80–100 нм	Катехоламины
Крупные, 100–160 нм	Нейросекреторные гранулы (пептиды)
Очень крупные, 200–400 нм	Лизосомы

Везикулы

Синаптические везикулы — это вещь в себе. По удачному выражению С. Палея они, подобно шоколадкам, появляются в самом разнообразном виде, имеют различные размеры и заполнены разной начинкой. Наиболее распространены мелкие везикулы (20—40 нм в диаметре). Именно они упоминались, когда речь шла о синапсах типа I и II (рис. 5.8). Для некоторых синапсов есть данные, что внутри везикул имеется ацетилхолин — в связанном или ином состоянии. Поэтому такие синапсы называют холинэргическими. В других синапсах с наличием везикул связывают определенные аминокислоты. Предполагают, что они являются веществом-медиатором, которое высвобождается пресинаптической терминалью, когда она активирована и опосредует синаптическое действие на постсинаптическую мембрану (как это описывается в гл. 8 и 9).

Везикулы другого типа имеют средние размеры (50—90 нм в диаметре) и содержат плотные гранулы; эти везикулы связаны с моноаминами. Крупные везикулы (120—150 нм) характерны для нейросекреторных клеток: например, они обнаружены в нервных окончаниях нейронов гипоталамуса, которые посылают свои аксоны в гипофиз. Большая плотная капля, заполняющая такую везикулу, содержит полипептидный гормон, который высвобождается в ответ на соответствующий поведенческий стимул. Нейрон, или, точнее, одиночная терминаль, может содержать несколько типов везикул — возможно, в одних медиатор запасается, другими непосредственно высвобождается в синапс, третьи выполняют транспортную функцию.

Этот краткий обзор знаний о синаптических везикулах весьма поверхностен. Основной упор здесь был сделан на то, что везикулы являются структурным подтверждением того факта, что химические синапсы представляют собой разновидность нейросекреторных аппаратов. Подобно другим секреторным механизмам, они активируются специфическими стимулами, имеют специфические мишени и оказывают на них особое влияние. Рассмотрение динамики этих механизмов составляет предмет глав 8 и 9.

Типы синапсов и терминалей

Синапсы типа I и II характеризуются сравнительно небольшими площадями контакта между нейронами. Это *простые синапсы*. Они типичны для контактов, образуемых небольшими терминалями, как аксонными, так и дендритными, а также для контактов, образуемых телами нейронов и дендритами, когда эти части нейрона играют роль пресинаптических элементов. Вероятно, будет правильно сказать, что таково большинство синапсов головного мозга. Этим выражен важный принцип организации мозга — выход нейрона распределяется по многим синапсам на множество нейронов, и наоборот, на одном данном нейроне сходятся синапсы от множества источников. Это существенный фактор, способствующий сложным процессам переработки информации в мозге.

Кроме того, во многих отделах нервной системы имеются гораздо более сложные по структуре синапсы, которые можно квалифицировать как *специализированные синапсы*. Примером из периферической нервной системы являются нервно-мышечные соединения. Что касается центральной нервной системы, то пример таких синапсов можно найти в сетчатке, где крупные терминали рецепторных клеток образуют контакты с несколькими постсинаптическими нейронами; внутри терминали синаптические везикулы группируются вокруг небольшой плотной

полоски. Такое устройство схематически показано на рис. 5.4 и подробно описывается в главе 17.

Терминальные структуры можно также описывать с точки зрения их геометрических особенностей. Терминаль может быть небольшой и образовывать единичный синапс на единственной постсинаптической структуре (как показано на большинстве схем рис. 5.4). Такие терминали могут квалифицироваться как *простые терминали*. С другой стороны, может быть крупная терминаль, отличающаяся сложной конфигурацией, которую можно квалифицировать как *специализированную*. Примерами могут служить нервно-мышечные соединения, а также окончания корзинчатых клеток вокруг клеток Пуркинье (гл. 22). Во многих отделах мозга крупные терминали образуют синапсы на нескольких постсинаптических структурах. В качестве примера можно назвать уже упоминавшиеся выше терминали рецепторных клеток в сетчатке. Другим примером является большая терминальная розетка мшистого волокна в мозжечке, которая образует до 300 синаптических контактов на постсинаптических структурах (см. ниже).

В пределах мозга встречаются всевозможные комбинации синапсов и терминалей. Простые синапсы могут быть образованы любой частью нейрона — терминалью, стволом дендрита или телом клетки. Простые синапсы могут образовываться также специализированными терминалями. Вместе с тем специализированные синапсы могут быть образованы небольшими терминалями, как в случае шипиковых синапсов гиппокампа. И наконец, специализированные синапсы могут формироваться специализированными терминалями, как в случае рецепторов сетчатки.

Типы синаптических контактов

Синапсы классифицируются также в зависимости от того, чем они образованы. Например, контакт, образуемый аксоном на теле (соме) клетки, называется *аксо-соматическим* синапсом, а контакт на дендрите называется *аксо-дендритным* синапсом (рис. 5.9). Подобно этому, контакт между двумя аксонами называется *аксо-аксонным* синапсом (В, Д), а контакт между двумя дендритами — *дендро-дендритным* (Б).

В мозге редко встречаются изолированные одиночные синапсы. Обычно несколько синапсов вместе складываются в тот или иной тип групповой синаптической связи. Простейший из таких типов — когда два или несколько синапсов расположены рядом друг с другом и ориентированы в одном направлении; все они бывают аксо-дендритными. Более сложен тип, в котором отросток *а* образует синапс на отростке *б*, а отросток

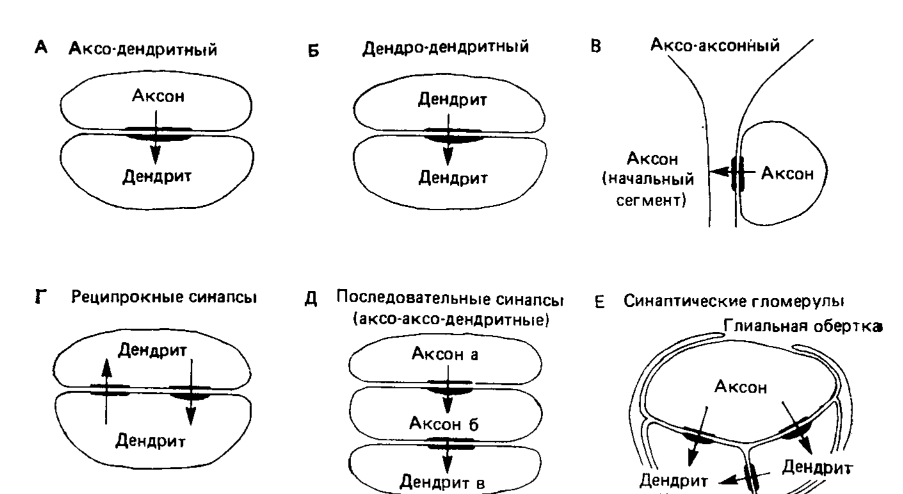


Рис. 5.9. Типы синаптических связей.

б на отростке *в*. Такая ситуация схематически показана на рис. 5.9Д. Такие синапсы называют *последовательными*; их примерами могут служить аксо-аксо-дендритные и аксо-дендро-дендритные последовательности.

Еще в одном типе отросток *а* соединяется с отростком *б*, а последний — снова с отростком *а*. Эта ситуация схематически показана на рис. 5.9Г. Такой синапс принято называть *реципрокным*. Если два таких синапса расположены рядом, то их называют *реципрокной парой*. Если же два синапса удалены один от другого, то возникает *реципрокное устройство*. Наконец, есть такие типы синаптических соединений, когда тесно сближена целая группа терминалей. Этот тип называют *синаптической гломерулой* (рис. 5.9Е).

Первыми синапсами, которые удалось идентифицировать с помощью электронной микроскопии, были простые контакты терминалей, относимые к аксо-соматическому и аксо-дендритному типам. Поскольку эти простые типы соответствовали представлению о «поляризованном» нейроне, их стали считать «классическими» синапсами. Позднее были идентифицированы аксо-аксонные и дендро-дендритные типы синапсов. Тогда же были обнаружены последовательные и реципрокные синапсы, а также различные типы специализированных синаптических контактов и терминалей. Поскольку такие синапсы, терминали и типы выходят за рамки классических представлений, то на практике простые синапсы стали называть стандартными, а все остальные — нестандартными или даже «необычными».

Однако в последние годы выявлено очень много примеров сложных типов синапсов; и мы склонны думать, что в большинстве случаев нервная система беспозвоночных и позвоночных организована нестандартным образом! Конечно, это звучит абсурдно. Просто этот пример показывает, что природа вовсе не всегда работает в соответствии с придуманной человеком простой концепцией. Разумеется, нервная система не вешает ярлыков на свои синапсы. Мы можем предположить, что в любой данной области нервной системы решаются те или иные конкретные задачи по переработке информации, и для их решения из доступных компонентов нейронов организуются необходимые сети. Таким образом, сложные синаптические устройства вовсе нельзя назвать нестандартными; на самом деле они демонстрируют нам чрезвычайную гибкость нервной клетки как основной анатомической единицы нервной системы.

Идентификация синаптических контактов

Если синаптические контакты между нейронами настолько сложны, то как мы можем определить, какие отростки нейрона формируют данный синапс или синаптический комплекс? Нейроморфологи разработали для этого несколько методик. Иногда тонкая структура синапсов отличается настолько, что этого достаточно для идентификации соответствующих отростков по одному лишь морфологическому срезу, как это имеет место в случае сетчатки (рис. 5.10А). Однако в более общем случае требуется трехмерная реконструкция по серии последовательных срезов (это иллюстрирует рис. 5.10Б для обонятельной луковицы). Другой метод заключается в обработке ткани антителами, выработанными на фермент, участвующий в процессе синтеза медиатора. На рис. 5.10В видно, что в ткани обонятельной луковицы, обработанной антителами, специфичными в отношении фермента глутаматдекарбоксилазы (этот фермент участвует в синтезе ГАМК), шипики клеток-зерен оказываются положительными, тогда как дендриты митральных клеток — нет. Это соответствует данным, согласно которым дендриты клеток-зерен оказывают тормозное воздействие на дендриты митральных клеток благодаря действию ГАМК в дендро-дендритных синапсах. Еще один метод заключается в инъекции в клетку красителя люцифера желтого или фермента пероксидазы хрена, что позволяет узнать инъецированную клетку при микроскопии. Можно также перерезать пучок входных волокон, чтобы идентифицировать те синапсы, которые образованы дегенерировавшими после перерезки терминалями. Наконец, последний способ заключается в окрашивании ткани по методу

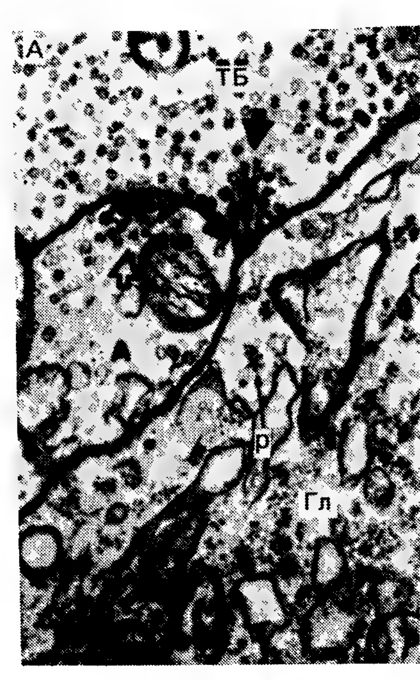
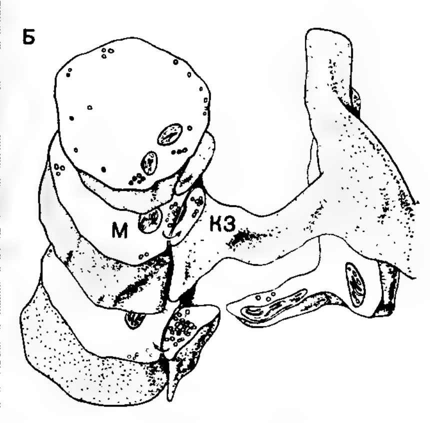
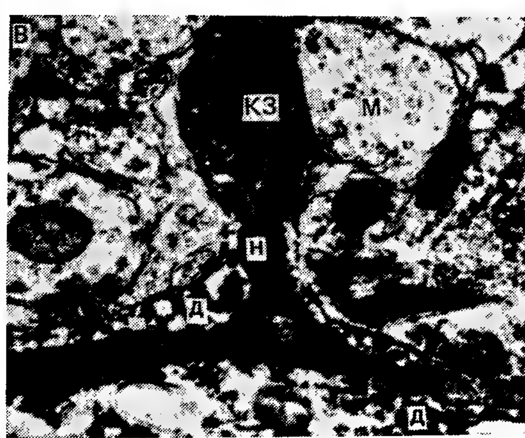


Рис. 5.10. Примеры синаптических связей. **А.** Сетчатка человека. Виден ленточный синапс (черная стрелка) между терминалью биполяра (ТБ), амакриновой (А) и ганглиозной (Гл) клетками. Показан также реципрокный синапс между амакриновой и биполярной клетками (светлая стрелка); р — рибосомы. (Dowling, Boycott, 1966.)





Б. Трехмерная реконструкция обонятельной луковицы по серии последовательных электронно-микроскопических срезов; указаны реципрокные синапсы, образованные между дендритами митральных (М) клеток и клеток-зерен (КЗ). (Rall et al., 1966.) **В.** Обонятельная луковица крысы, обработанная антителами, специфичными в отношении глутаматдекарбоксилазы — фермента, участвующего в синтезе ГАМК. Продукты реакции обнаруживаются в шипиках клеток-зерен (КЗ), ножке (н) и дендрите (д), но не в дендрите митральной клетки (М). Стрелка показывает местонахождение дендро-дендритного синапса между обеими указанными клетками. (Ribak et al., 1977.)

Гольджи, а затем в частичной деимпрегнации, после чего исследуются те синапсы, которые соответствуют частично деимпрегнированным клеткам и терминалям.

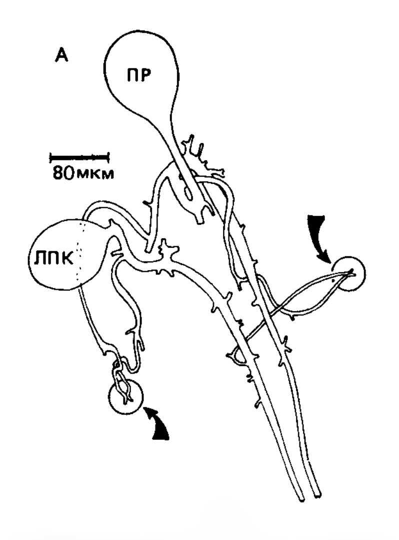
Все приведенные примеры взяты из исследований на позвоночных. Пример для беспозвоночных показан на рис. 5.11А. В данном случае (рис. 5.11А) тела клеток двух нейронов в стоматогастральном ганглии омара были инъецированы красителем проционовым желтым. Нейроны выявляли с помощью микроскопии в составе целого ганглия, а затем производили реконструкцию по серии последовательных срезов. С помощью электронной микроскопии путем реконструкции серий сверхтонких срезов было показано, что ветви, которые отходят от аксонов этих клеток, оканчиваются многочисленными варикозными расширениями, образующими синапсы. Результат такой реконструкции показан на рис. 5.11Б. Полученную картину комментировали следующим образом (A. Selverston, D. Russell, J. Miller, D. King):

«Каждое синаптическое расширение с функциональной точки зрения биполярно...; оно, с одной стороны, образует синапсы на многих других отростках, а с другой — имеет синаптические входы от них. Такие бифункциональные расширения есть на всех дендритах данного нейрона; следовательно, входы и выходы распределены по всем дендритным ветвям. Хотя традиционно считают, что вход и выход нейрона расположены в противоположных частях клетки (в «дендритах» и «аксонах»), для нейронов стоматогастрального ганглия это, по-видимому, не так. В этом отношении ганглий обнаруживает функциональное сходство с теми отделами нервной системы позвоночных, для которых важны дендро-дендритные взаимодействия (например, с обонятельной луковицей и сетчаткой)».

От синапсов к сетям

С учетом высказанных выше соображений кажется очевидным, что поток информации через нейрон и между нейронами гораздо более сложен, чем это изображает схема Кахала, приведенная на рис. 5.1. Хотя вначале понять что-нибудь было трудно, постепенно начали вырисовываться некоторые сравнительно простые принципы организации синапсов в сети.

Первое полезное обобщение состоит в том, что синапсы обычно образует один из трех типов нейронных элементов. Во-первых, это входные волокна, идущие из других областей и обычно оканчивающиеся в виде терминалей аксонов; во-вторых, релейные нейроны данной области, а в-третьих, — ее собственные (intrinsic) нейроны — интернейроны. Таким образом, как показано на рис. 5.12, каждый конкретный синапс может



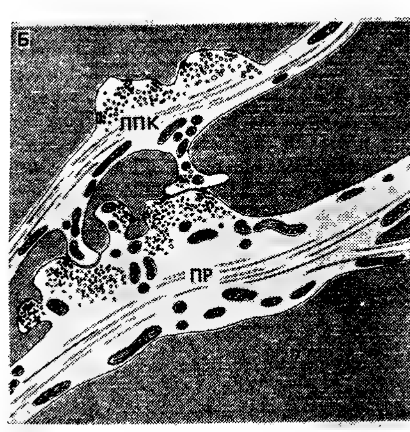


Рис. 5.11. Стоматогастральный ганглий омара. **А.** По серийным срезам реконструированы две клетки — пилорический расширитель (ПР) и латеральная пилорическая клетка (ЛПК). Окружностями отмечены участки синаптических контактов. **Б.** Синаптические контакты, реконструированные по серийным электронно-микроскопическим срезам. (Selverston et al., 1976.)

быть образован любым из этих элементов, а образующееся сложное синаптическое устройство обычно основано на каком-то специфическом способе взаимодействия всех этих трех элементов. Назовем эти три элемента *синаптической триадой.* Иногда эти элементы расположены вплотную, как в последовательных или реципрокных синапсах, а иногда они лежат

более свободно, как в обширных областях, подобных вентральному рогу спинного мозга или же коре головного мозга. Иногда интернейроны могут вообще отсутствовать, как это бывает в некоторых простых релейных структурах. Иногда может наблюдаться случай, когда отсутствует выходной нейрон (если выход является гуморальным), или тело клетки может быть расположено не там, где происходит взаимодействие. Учитывая все это многообразие, полезно использовать синаптическую триаду в качестве главного элемента для определения основных типов соединений, имеющихся в данной области, и для сравнения этих типов с находящимися в других областях нервной системы.

Получив возможность определять типы синаптических соединений, мы оказываемся в состоянии начать идентифицировать синаптические сети разных уровней организации (рис. 5.13).

Самый первый уровень — это распределение синапсов на отдельном небольшом участке сомы клетки, дендрита или терминали аксона. При этом может встретиться случай простой *конвергенции* (схождения) нескольких входов или случай простой *дивергенции* (расхождения) на несколько выходных зон. Кроме того, могут иметь место *последовательные* или же *реципрокные* взаимодействия. Во всех таких случаях данный участок выступает в качестве очень локальной *интегративной единицы.* Мы можем говорить об этой ситуации, как о наиболее компактном типе *локальной сети* или о *микросети.* Нередко некий тип микросети повторяется по всему данному слою или на клетках данного типа, тем самым выступая в качестве *модуля* для особого способа обработки информации.

На следующем уровне организации в сеть соединены нейроны какой-то области, достаточно удаленные друг от друга. Здесь передача может осуществляться по ветви или стволу дендрита или же через аксон интернейрона или коллатераль аксона выходного нейрона. Эти сети могут быть также названы локальными, поскольку они не выходят за пределы данной области. Их основными функциями, по-видимому, является распространение активности за пределы данного локального участка или же обеспечение антагонистических взаимодействий между соседними интегративными единицами в пределах данной области.

Следующий, более высокий уровень организации характеризуется наличием соединений между разными областями. Обычно каждая область получает входы от нескольких других областей и, как правило, дает выходы на несколько других областей. Таким образом, на этом уровне действуют те же

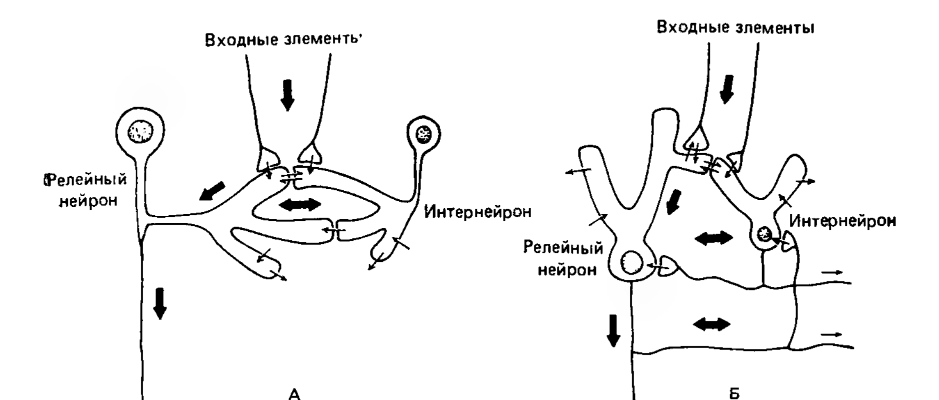


Рис. 5.12. Синаптическая триада (входные терминали, проекционный нейрон и интернейрон) как основа синаптической организации локальных сетей у беспозвоночных (А) и позвоночных (Б) (схема).

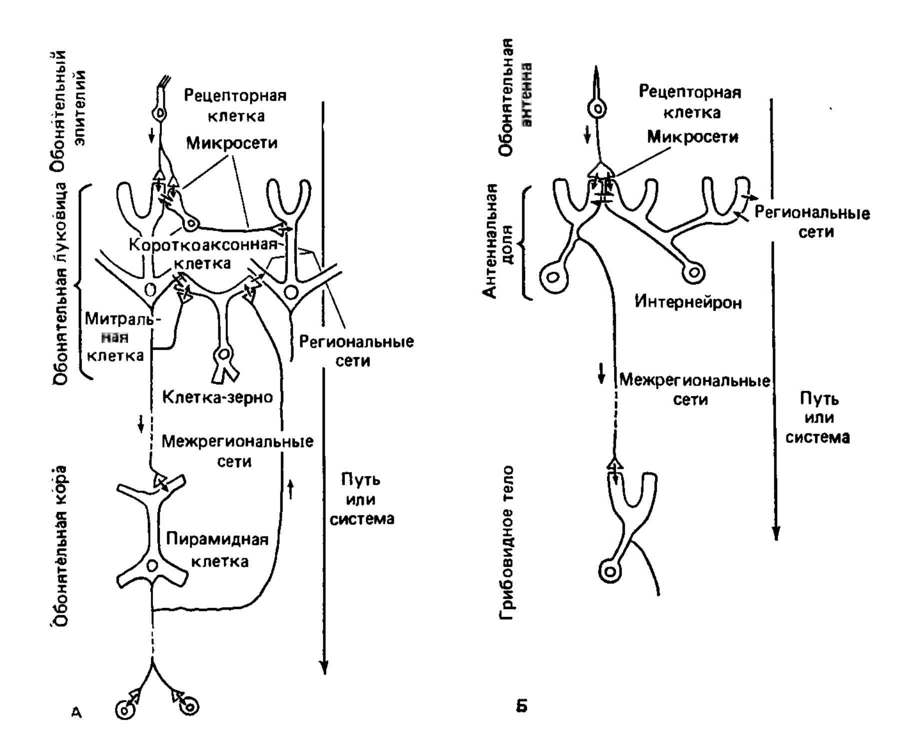


Рис. 5.13. Типы синаптических сетей и уровни организации в обонятельных путях позвоночных (А) и беспозвоночных (Б).

принципы конвергенции, дивергенции и интеграции различного рода информации. Распространены также обратные связи между разными областями. Следует заметить, что петли обратной связи имеются на всех рассмотренных уровнях организации. Более локальные обратные связи можно считать как бы *включенными* в состав более протяженных сетей.

Еще более высокий уровень связан с последовательным соединением нескольких областей. Считают, что в данном случае можно говорить о *пути*, или о *системе*. Обычно роль таких систем состоит в передаче информации с периферии в центральную нервную систему (как в случае сенсорной системы) или из центральных отделов на периферию (как в моторной системе). Однако на любом таком пути часто встречаются связи, которые идут в противоположном направлении для обеспечения *нисходящего*, *восходящего* или *центрифугального* управления.

Наконец, самый высокий уровень (по крайне мере из тех, которые до сих пор выявлены) — это система соединений между целым рядом областей, управляющих каким-то поведением, в котором участвует весь организм. Такие сети носят название *распределенных систем*. Они характерны для осуществления высших функций двигательных и сенсорных систем, а также многих центральных систем.

Литература

Akert K., Pfenninger K., Sandri C., Moore H., 1972. Freeze etching and cytochemistry of vesicles and membrane complexes in synapses of the central nervous system. In: Structure and Function of Synapses (ed. by G. D. Pappas and D. P. Purpura), New York, Raven, pp. 67—86.
Bloom W., Fawcett D. W., 1975. A Textbook of Histology, Filadelphia, Saunders.
Cajal S. Ramon y., 1911. Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés, Paris, Maloine.
Dowling J. E., Boycott B. B. (1966). Organization of the primate retina: electron microscopy, Proc. Roy. Soc. B., **166**, 80—111.
Foster M., 1897. A Textbook of Physiology, London, Macmillan.
Landis D. M. D., Reese T. S. (1974). Differences in membrane structure between excitatory and inhibitory synapses in the cerebellar cortex, J. Comp. Neurol., **155**, 93—126.
Loewenstein W. R. (1981). Junctional intercellular communication: The cell-to-cell membrane channel, Physiol. Rev., **61**, 829—913.
Makowski L., Caspar D. L. D., Phillips W. C., Goodenough D. A. (1977). Gap junction structure. II. Analysis of the X-ray diffraction data, J. Cell Biol., **74**, 629—645.
Rall W., Shepherd G. M., Reese T. S., Brightman M. W. (1966). Dendrodendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb, Exp. Neurol., **14**, 44—56.
Ribak C. E., Vaughn J. E., Saito K., Barber R., Roberts E. (1977). Glutamate decarboxylase localization in neurons of the olfactory bulb, Brain Res., **126**, 1—18.

Selverston A. I., Russel D. F., Miller J. P., King D. G. (1976). The stomatogastric nervous system: structure and function of a small neural network, Progr. Neurobiol., 7, 215—289.
Shepherd G. M., 1979. The Synaptic Organization of the Brain, New York, Oxford.
Sherrington C. S., 1906. The Integrative Action of the Nervous System, New Haven, Yale University Press.
Wood M. R., Pfenninger K. H., Cohen M. J. (1977). Two types of presynaptic configuration in insect central synapses: an ultrastructural analysis, Brain Res., 130, 25—45.

Рекомендуемая дополнительная литература

Bennett M. V. L. (1977). Electrical transmission: a functional analysis and comparison in chemical transmission. In: Cellular Biology of Neurons, Vol. 1, Sect. 1, Handbook of Physiology, The Nervous System (ed. by E. R. Kandel), Bethesda, Am. Physiol. Soc., pp. 367—416.
Peters A. S. L. Paley, Webster H. de F., 1976. The Fine Structure of the Nervous System, New York, Harper and Row.
Rakic P. (ed.), 1976. Local Circuit Neurons, Cambridge, Mass., MIT Press.
Tolbert L. P., Hildebrand J. G. (1981). Organization and synaptic ultrastructure of glomeruli in the antennal lobes of the moth *Manduca sexta*: a study using thin sections and freeze-fracture, Proc. Roy. Soc., London, B, 213, 279—301.

6

Мембранный потенциал

Мы убедились в том, что в нейронах, как и в любых других клетках организма, содержатся различные органеллы, выполняющие те или иные функции. Однако, кроме этих органелл, у нейронов имеются уникальные образования — синапсы, благодаря которым осуществляется связь между отдельными клетками. Нам предстоит разобраться в том, какие процессы позволяют нейронам использовать эти синаптические связи. К этим процессам относятся как очень быстрые типы активности, обусловленные электрическими токами, так и более медленные, связанные с действием определенных химических веществ или медленными изменениями потенциала. В настоящей главе мы рассмотрим механизмы, лежащие в основе электрических процессов в нервных клетках. Для этого необходимо прежде всего остановиться на некоторых основных физико-химических особенностях внутренней среды нейрона.

Ионный состав нервных клеток

Цитоплазма, окружающая органеллы нервных клеток, состоит главным образом из *воды, белков* и *неорганических солей* (рис. 6.1). К белкам относятся как структурные макромолекулы и высокомолекулярные ферменты, так и более низкомолекулярные вещества типа полипептидов, пептидов и различных аминокислот. Концевые группы многих подобных молекул диссоциируют в водной среде цитоплазмы, и благодаря этому молекулы приобретают электрический заряд, т. е. превращаются в *ионы*. Содержание этих *органических ионов* в гигантском аксоне кальмара можно определить путем простого выдавливания цитоплазмы с ее последующим анализом. Подобный анализ показал, что главным органическим ионом нервных клеток является изетионат. Поскольку суммарный заряд этого иона отрицателен, он представляет собой органический *анион* (A^-). Полагают, что в других типах нервных клеток содержатся глутамат, аспартат и органические фосфаты. Все подобные молекулы несут отрицательный суммарный заряд, т. е. являются анионами.

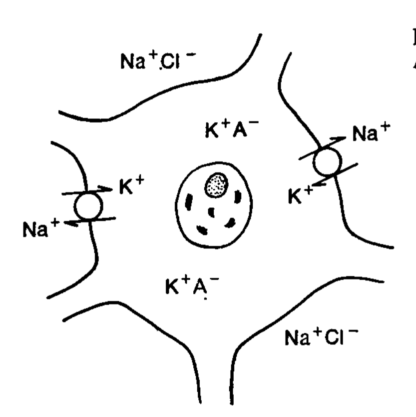


Рис. 6.1. Нервиая клетка и ионы. A^- — органические аниоиы.

В нервных клетках имеются не только органические, но и *неорганические ионы*. Они необходимы для деятельности многих ферментов, поддержания электрического, химического и осмотического равновесия как в пределах клетки, так и между клеткой и окружающей средой, а также для осуществления многих других процессов. Основным внутриклеточным *катионом* служит калий (K^+); в значительно меньших количествах в нервных клетках содержатся кальций и магний. К неорганическим *анионам* относятся хлорид, фосфат и сульфат. Основным *внеклеточным катионом* является натрий (Na^+), а *анионом* — хлорид (Cl^-).

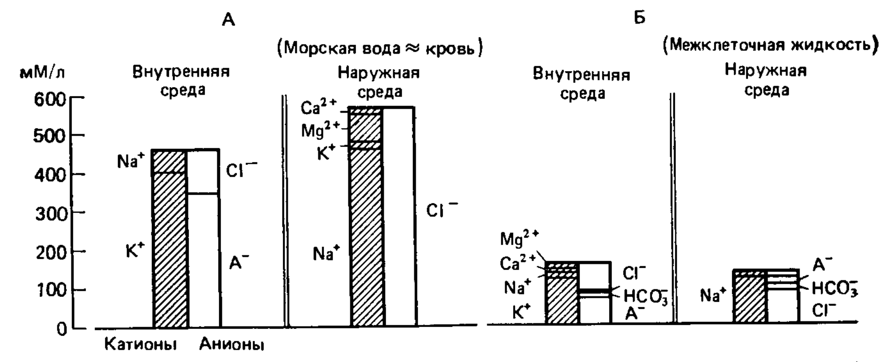


Рис. 6.2. Содержаиие ионов в иейроне беспозвоиочного (аксон кальмара) (А) и мышечном волокне позвоночного (Б) (Aidley D. J., 1978).

Из рис. 6.1 видно, что электролитный состав внутриклеточной и внеклеточной среды различен. На рис. 6.2 и в табл. 6.1 приведены цифры, характеризующие ионный состав клетки беспозвоночного (гигантский аксон кальмара) и позвоночного животного. В качестве примера клетки позвоночного представ-

Таблица 6.1. Содержание ионов в аксоне кальмара и мышечном волокне позвоночного животного (Aidley, 1970).

Ионы	Аксон кальмара: внутриклеточная среда	Аксон кальмара: внеклеточная среда (морская вода≈кровь)	Мышечные волокна (а также нейроны) позвоночного: внутриклеточная среда	Мышечные волокна (а также нейроны) позвоночного: внеклеточная среда (интерстициальная жидкость)
Катионы				
K^+	400	(10)	124	2
Na^+	50	460	10	(125)
Ca^{2+}	(0,4)	10	5	2
Mg^{2+}	10	54	14	1
Прочие	—	—	—	—
Всего	460	534	153	130
Анионы				
Cl^-	20—150	560	2	77
HCO_3^-	—	—	12	27
$(A)^-$	345	—	74	13
Прочие	—	—	(65)	(13)
Всего	460	560	153	130

Содержание приведено в мМ/л. Полагают, что у позвоночных содержание ионов в мышечных волокнах дает представление об их содержании в нейронах. Цифры в скобках — расчетные значения, выведенные из условия электронейтральности между катионами и анионами. Видно, что осмотическое давление по обе стороны мембраны различно (осмотического равновесия нет).

лено хорошо изученное мышечное волокно лягушки; полагают, что по своему составу такие волокна сходны с нейронами других позвоночных.

Электрические процессы в нервных клетках обусловлены неравномерным распределением электролитов по обе стороны клеточной мембраны (рис. 6.1 и 6.2). В связи с этим необходимо остановиться на двух моментах: во-первых, почему возникает такое неравномерное распределение и, во-вторых, каким образом оно приводит к формированию электрических потенциалов.

Равновесие Доннана

Первый шаг к пониманию того, каким образом создается неравномерное распределение ионов по обе стороны мембран, был сделан в классической работе Доннана «Теория мембранного равновесия», опубликованной в 1924 г. В многочисленных исследованиях, проведенных в конце XIX — начале XX в., были изучены физико-химические свойства растворенных веществ, в частности диссоциация солей на ионы и пассивная диффузия

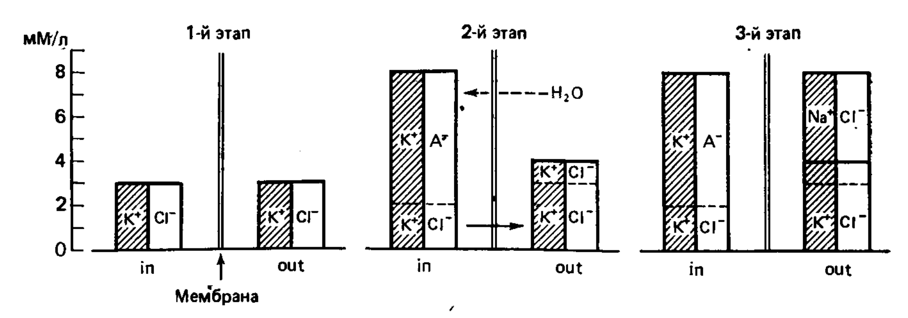


Рис. 6.3. Этапы установления равновесия Доннана (описание см. в тексте).

ионов в растворе из области высокой концентрации в область низкой концентрации. Если между двумя растворами с различной концентрацией ионов поместить мембрану, то скорость диффузии будет зависеть от *проницаемости* этой мембраны для того или иного иона. Процесс диффузии в конечном счете приводит к выравниванию концентраций всех диффундирующих и проникающих через мембрану ионов в обоих растворах. Однако в работе Доннана было показано, что если в одном из этих растворов содержатся крупные органические ионы, не проникающие через мембрану, то распределение проникающих ионов по обе стороны мембраны будет неравномерным. Доннан был специалистом в области физической химии, и поэтому в своих опытах он использовал искусственную коллодиевую мембрану, а в качестве органического электролита — феноловый красный (это вещество служило одновременно визуальным индикатором).

Установление равновесия Доннана в живой клетке схематически показано на рис. 6.3. Предположим, что на первом этапе в рассматриваемой нами модели имеется лишь раствор электролита KCl, диссоциирующего на ионы K^+ и Cl^-, и мембрана, пропускающая (хотя и в небольшой степени) оба этих иона. Видно, что на этом этапе (1) концентрации KCl в обоих растворах будут одинаковыми (только при этом условии установится *химическое равновесие* по обе стороны мембраны); кроме того, содержание K^+ и Cl^- в каждом растворе также будет одинаково, так как в противном случае эти растворы не были бы *электронейтральными.*

На следующем этапе (этап 2) в один из растворов добавляется значительное количество органических анионов (A^-), не способных проходить через мембрану. Заряд этих анионов нейтрализуется эквивалентным количеством катионов (K^+). Однако несмотря на то, что благодаря наличию этих катионов электронейтральность раствора сохраняется, равновесие кон-

центраций по обе стороны мембраны нарушается. Это приводит к диффузии K^+ и Cl^- через мембрану — K^+ движется по концентрационному градиенту, а Cl^- переходит вслед за ним, так как этого требует условие электронейтральности. Доннан показал, что это передвижение ионов будет происходить до тех пор, пока не наступит равновесие, и равновесие это описывается следующим уравнением:

$$\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} = \frac{[Cl^-]_{in}}{[Cl^-]_{out}} \qquad (6.1)$$

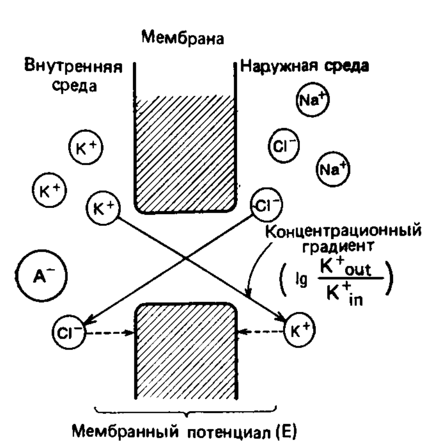
В модели, представленной на рис. 6.3, такое равновесие установится, когда концентрации KCl с наружной и внутренней стороны мембраны будут равны соответственно 2 и 4 единицам (на первом этапе эти концентрации составляли по 3 единицы в каждом из растворов). Таким образом, если на этапе 1 равновесное распределение описывалось уравнением

$$\frac{3}{3} = \frac{3}{3}$$

то на этапе 2 это уравнение будет выглядеть по-иному:

$$\frac{4}{8} = \frac{2}{4}$$

Равновесие Доннана выведено для условия электронейтральности обоих растворов. Однако на этапе 2 в нашей модели не сохраняется *осмотическое равновесие,* так как по внутреннюю сторону мембраны раствор электролита более концентрированный. Для того чтобы разбавить этот раствор, вода диффундирует в клетку. В результате с внутренней стороны мембраны создается *избыточное гидростатическое,* или *осмотическое, давление.* В растительных клетках осмотическое давление действительно несколько выше, чем в окружающей среде, но эти клетки не разрываются, так как их стенки окружены плотной оболочкой из клетчатки. Однако такой защитный механизм, вполне пригодный в условиях неподвижной жизни растения, не может быть использован в клетках животных, ведущих активный, подвижный образ жизни. Осмотическое равновесие в животных клетках достигается благодаря тому, что недостаток электролитов в наружной среде компенсируется NaCl (этап 3). Na^+ не может входить в клетку, так как мембрана для него *относительно непроницаема.* Благодаря этому Na^+, содержащийся во внеклеточной среде, уравновешивает осмотическое давление внутриклеточных органических анионов. Этот механизм оказался очень удобным для клеток морских беспозвоночных животных, так как содержание NaCl в морской воде достаточно ве-



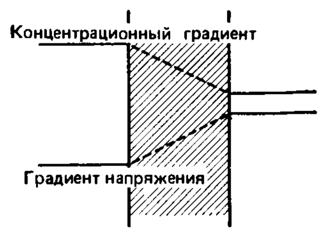


Рис. 6.4. Связь между электрическим и концентрационным трансмембранными градиентами (Woodbury, 1976, с изменениями).

лико. Что касается беспозвоночных и позвоночных наземных животных, то для того, чтобы приблизительно сохранить ионный состав межклеточной жидкости, эволюция создала вокруг клеток этих животных собственное «внутреннее море» (см. рис. 6.2 и табл. 6.1).

Потенциал Нернста

Мы убедились в том, что ионы диффундируют через мембрану, поддерживая концентрационное равновесие. Теперь посмотрим, каким образом в результате такого передвижения ионов создается разность электрических потенциалов. Для этого необходимо остановиться несколько подробнее на процессе диффузии; при этом нам поможет схема, приведенная на рис. 6.4.

Сила, заставляющая молекулы вещества диффундировать из раствора с высокой концентрацией в раствор с низкой концентрацией, имеет *химическую* природу. Под действием этой силы молекулы вещества передвигаются «вниз» по *концентрационному градиенту* (подобно тому, как шары катятся по наклонной плоскости под действием силы тяжести). Существуют различные способы математического описания процесса диф-

фузии; можно, например, вычислить скорость транспорта вещества (так называемый *поток*) или *работу*, необходимую для предотвращения его переноса. В нашей модели, состоящей из двух растворов, разделенных проницаемой для K^+ мембраной, концентрации K^+ по обе стороны мембраны не равны; это означает, что существует сила (химическая), заставляющая K^+ *выходить* из клетки по концентрационному градиенту. Работа (A_x), которую необходимо затратить для предотвращения выхода K^+, равна

$$A_x = 2{,}3RT \lg \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \qquad (6.2)$$

где R — газовая постоянная (мера внутренней энергии вещества), T — абсолютная температура (при повышении температуры активность молекул вещества возрастает). Концентрации K^+ внутри (in) и снаружи (out) от мембраны выражены в молях. Мы не будем указывать, в каких единицах выражаются все эти величины, так как нас интересуют лишь общие закономерности, вытекающие из математических уравнений.

По мере диффузии K^+ из клетки происходит обратная диффузия Cl^- внутрь клетки по концентрационному градиенту этого аниона (см. рис. 6.3 и рис. 6.4). Это приводит к разделению K^+ и нейтрализующего его аниона Cl^-. Однако, поскольку противоположные заряды притягиваются, возникает *электрическая сила*, под действием которой K^+ стремится внутрь клетки вслед за ионами Cl^-. Работа $A_э$, затрачиваемая на преодоление этой (электрической) силы, описывается простым уравнением

$$A_э = FE \qquad (6.3)$$

где F — постоянная Фарадея (количество электрических зарядов в одном моле вещества), а E — разность электрических потенциалов (в вольтах), возникающая вследствие разделения зарядов по обе стороны мембраны.

Когда в рассматриваемой нами модели установится равновесие, суммарный поток K^+ или любых других веществ через мембрану будет равен нулю, а концентрационная сила, «выталкивающая» K^+ из клетки, будет уравновешена противоположно направленной электрической силой. В связи с этим мы можем приравнять уравнение 6.2 к уравнению 6.3:

$$A_э = A_x$$

$$FE = RT \lg \frac{[K^+_{out}]}{[K^+]_{in}}$$

$$E = 2{,}3 \frac{RT}{F} \lg \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \qquad (6.4)$$

Это уравнение было впервые получено Нернстом, и поэтому носит название *уравнения Нернста*. E — это так называемый потенциал Нернста, или диффузионный потенциал. Для аксона кальмара при комнатной температуре (18 °С) константа 2,3 $RT/F=58$; подставляя значения концентраций K^+ во внутренней и наружной среде, получаем

$$E_K = 58 \lg \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \text{ мВ}$$

$$= 58 \lg \frac{40}{400} \text{ мВ}$$

$$= -75 \text{ мВ}$$

Если при изучении нейробиологии вам удастся запомнить хотя бы одно уравнение, то пусть это будет уравнение Нернста! Оно имеет первостепенное значение для понимания электрических процессов в любых клетках, и в том числе в нейронах. Для каждого отдельно взятого иона E — это тот потенциал, при котором поток данного иона через мембрану прекращается; в связи с этим E называется *равновесным потенциалом* для того или иного иона. Иными словами, это тот потенциал, который создается на мембране вследствие диффузии того иона, для которого она проницаема. Поскольку этот потенциал формируется на оболочках живых клеток, он называется *мембранным потенциалом*. При изучении различных видов электрической активности, характерной для синаптических процессов и нервных импульсов, мы убедимся в том, что все они представляют собой изменения мембранного потенциала.

Мембранный потенциал

Английский астроном сэр Артур Эддингтон сказал как-то: «Пока астрономические наблюдения не подтверждаются теорией, верить им нельзя». Этот афоризм в значительной степени отражает и положение дел в биологии: мы начинаем верить нашим результатам лишь тогда, когда мы можем удовлетворительно описать их теоретически. Именно поэтому мы начали с рассмотрения некоторых теоретических основ возникновения мембранных потенциалов. Теперь, когда мы знаем, почему такие потенциалы *могут* возникать, мы можем перейти к эксперименту, который покажет нам, каков же мембранный потенциал в действительности и согласуется ли он с нашей теорией.

Целью эксперимента является измерение трансмембранного электрического потенциала в нерве. Объектом исследования будет служить гигантский аксон кальмара. При любых измерениях электрических процессов регистрируют разность между

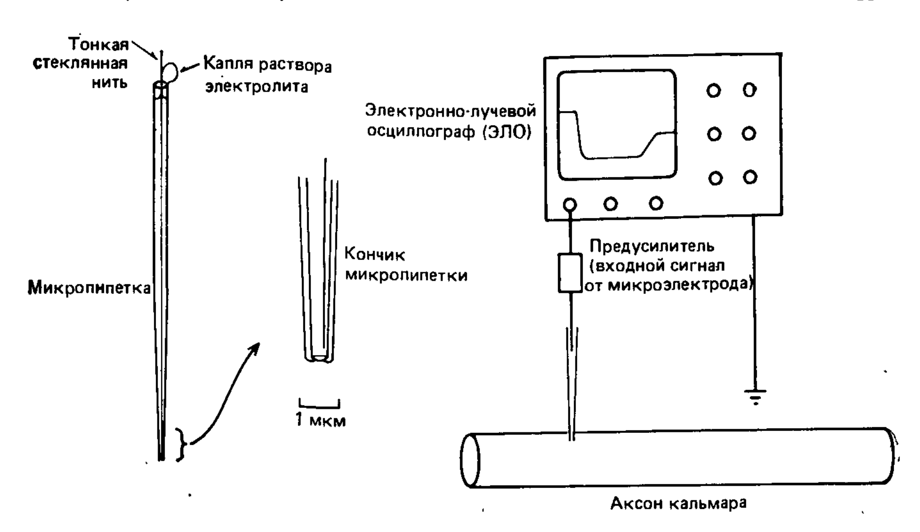


Рис. 6.5. Внутриклеточные микроэлектроды, используемые для регистрации, раздражения и микроинъекций. Справа приведена схема установки для записи активности аксона кальмара; потенциалы выводятся на экран электронно-лучевого осциллографа (ЭЛО).

зарядами у двух электродов. В нашем опыте один такой электрод помещают внутрь аксона кальмара, а второй — в окружающую среду. Большой диаметр аксона (до 1 мм) позволяет вводить в него электрод (тонкую проволочку) через перерезанный конец. Однако нервные клетки обычно значительно меньше и поэтому для введения внутрь клетки используют специальные микроэлектроды.

При изготовлении *внутриклеточного микроэлектрода* отрезок стеклянной трубочки (капилляра) нагревают посередине и быстро растягивают; капилляр разрывается, и образуются очень тонкие полые кончики. Таким способом получают так называемые *микропипетки*. Впервые микропипетки стали использовать примерно в 1950 г.; тогда их вытягивали вручную над пламенем бунзеновской горелки. Для этого нужны были твердая рука и верный глаз! В настоящее время существуют специальные приборы — «микрокузницы», изготовляющие микропипетки автоматически. Готовую микропипетку помещают широким концом в раствор электролита. Если в такой пипетке имеется тонкий стеклянный волосок, то раствор под действием капиллярных сил заполнит пипетку до кончика (рис. 6.5). При этом микропипетка превращается в микроэлектрод. Такой микроэлектрод вводят в нервное волокно, и раствор электролита играет роль проводника между аксоплазмой в области кончика электрода и проволокой, введенной в его широкий ко-

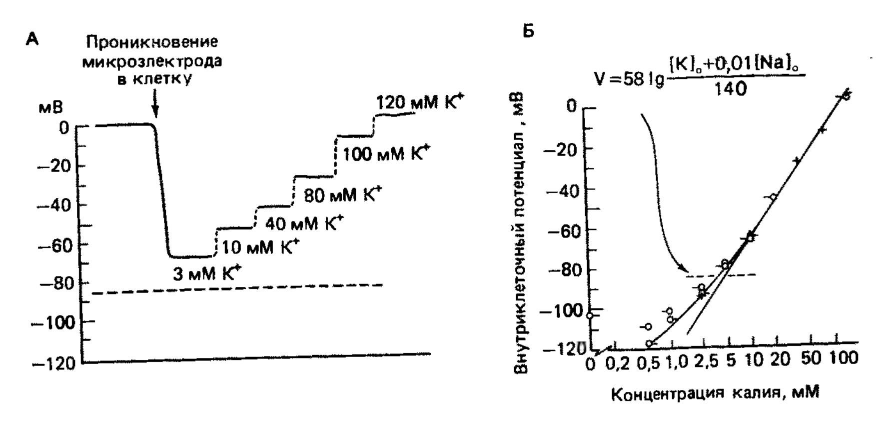


Рис. 6.6. А. Зависимость мембранного потенциала покоя от концентрации K^+ во внеклеточной жидкости. Б. Экспериментальная (результаты наблюдений — светлые кружки) и теоретическая кривые зависимости мембранного потенциала от концентрации K^+ во внеклеточной среде. (Hodgkin, Horowitz, 1971.)

нец. Эту проволоку соединяют с соответствующим электронным усилителем и регистрирующим устройством. Для регистрации лучше всего использовать *электронно-лучевой осциллограф.* Основная деталь этого прибора — электронно-лучевая трубка — устроена по тому же принципу, что и телевизионная трубка; однако в трубке осциллографа вдоль экрана пробегает лишь один луч. Электрические потенциалы можно регистрировать при различных значениях скорости развертки луча и чувствительности приборов (рис. 6.5).

В том случае, когда оба электрода расположены во внеклеточной среде, луч на экране осциллографа не отклоняется от исходного уровня. Если же аккуратно ввести кончик микроэлектрода в нервное волокно (порой этому может помочь легкое постукивание по экспериментальному столику), то возникает скачкообразное отклонение луча в сторону отрицательного потенциала. Это свидетельствует о том, что кончик микроэлектрода проник в среду, заряженную отрицательно по отношению к внеклеточной среде (на рис. 6.6А указано стрелкой). При правильном введении микроэлектрода мембрана охватывает его кончик и, если никто в темноте не зацепится за провод или не хлопнет дверью (!), регистрируемый мембранный потенциал будет удерживаться на постоянном уровне в течение многих минут или даже часов.

Постоянный отрицательный потенциал, регистрируемый в таком опыте, называется *мембранным потенциалом покоя.* Считается, что он возникает на мембране. В типичном случае величина мембранного потенциала покоя находится в пределах от —60 до —70 мВ. Явление, о котором идет речь, когда

на внутренней стороне мембраны заряд отрицателен, называют поляризацией. Уменьшение степени поляризации (смещение мембранного потенциала к 0) называется *деполяризацией,* а увеличение — *гиперполяризацией.* Значение подобных изменений мембранного потенциала мы рассмотрим позже.

Мембранный потенциал покоя близок к равновесному потенциалу для K^+, описываемому уравнением Нернста. Это подтверждает правильность наших представлений о природе мембранного потенциала; однако для дальнейшей проверки нашей теории необходимо исследовать влияние концентрации $[K^+]_{out}$ (т. е. концентрации ионов K^+ в омывающем аксон растворе) на величину мембранного потенциала. Результаты подобного опыта приведены на рис. 6.6А. При увеличении $[K^+]_{out}$, т. е. снижении концентрационного градиента K^+ по обе стороны мембраны, мембранный потенциал уменьшается; иными словами, мембрана деполяризуется. На рис. 6.6Б приведена кривая, построенная в подобных экспериментах, в сопоставлении с теоретической кривой, вытекающей из уравнения Нернста. Видно, что экспериментальная кривая хорошо соответствует теоретической при высоких концентрациях калия, однако отклоняется от нее при низких концентрациях (т. е. при условиях, соответствующих естественным).

Такое расхождение между экспериментальной и теоретической кривыми может свидетельствовать о том, что в норме мембранный потенциал создается не только калием, но и другими ионами. Действительно, при рассмотрении равновесия Доннана мы предположили, что мембрана в какой-то мере проницаема для Cl^- и Na^+. Можно рассчитать равновесные потенциалы для каждого из этих ионов. Так, для натрия этот потенциал составляет

$$E_{Na} = 58 \lg \frac{[Na^+]_{out}}{[Na^+]_{in}} = 58 \lg \frac{460}{50} = +55 \text{ мВ} \qquad (6.5)$$

Таким образом, равновесный потенциал для Na^+ имеет знак, противоположный равновесному потенциалу для K^+. Это соответствует противоположному направлению концентрационных градиентов этих ионов (рис. 6.2). Если бы проницаемость мембраны для Na^+ была такой же, как и для K^+, то между обоими потенциалами установилось бы равновесие, и в результате мембранный потенциал был бы близок к 0. Однако в покое проницаемость для Na^+ в 25 раз ниже, и поэтому проникновение ионов Na^+ приводит лишь к незначительному сниже-

нию мембранного потенциала (деполяризации клетки) по сравнению с равновесным потенциалом для K^+.

Суммарное влияние различных ионов на мембранный потенциал можно обобщить следующим уравнением:

$$V_м = 58 \lg \frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}} \quad (6.6)$$

где $V_м$ — мембранный потенциал, а P — относительная мембранная проницаемость. Это уравнение было выведено ученым из Бетесды Д. Гольдманом (D. Goldman) в 1943 г. При составлении этого уравнения были приняты некоторые допущения: так, предполагается, что градиент потенциала (электрическое поле) внутри мембраны постоянен, и поэтому уравнение Гольдмана называют также *уравнением постоянного поля*. Коэффициентом, определяющим, насколько велик вклад градиента каждого из ионов в мембранный потенциал, в этом уравнении служит проницаемость мембраны для данного иона.

Вкладом ионов Cl^- в мембранный потенциал можно пренебречь (равновесный потенциал для этого иона очень близок к равновесному калиевому потенциалу). Рассмотрим влияние Na^+ на заряд мембраны. Если подставить в уравнение (6.5) значение P_{Na}, равное $^1/_{25}$ (0,04), и пренебречь диффузией Cl^-, то при решении этого уравнения будет получено значение $V_м = -60$ мВ. В этом случае кривая зависимости мембранного потенциала от $[K^+]_{out}$ будет весьма близка к экспериментальной (рис. 6.6Б).

Теперь, когда мы разобрались в происхождении мембранного потенциала, желательно было бы найти подходящий способ для его описания. Однако изображение влияний различных факторов в виде графиков громоздко, а математические формулы слишком абстрактны. В связи с этим наиболее удобной формой представления мембранного потенциала служит его электрическая модель, или эквивалентная схема. На рис. 6.7 изображена электрическая цепь, соответствующая мембране, — точнее, участку мембраны. Равновесный потенциал для каждого иона изображен *источником тока* соответствующей полярности и электродвижущей силы (E). С этим источником последовательно соединено *сопротивление* (R), отражающее проницаемость мембраны для ионов. В этой модели содержатся небольшие неточности. Во-первых, нас интересует не столько сопротивление, сколько обратная ему величина — *проводимость* G ($R = 1/G$). Во-вторых, электрическая проводимость связана с проницаемостью мембраны (P) следующим образом (приведена проводимость для K^+):

$$G_K = P_K \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \quad (6.7)$$

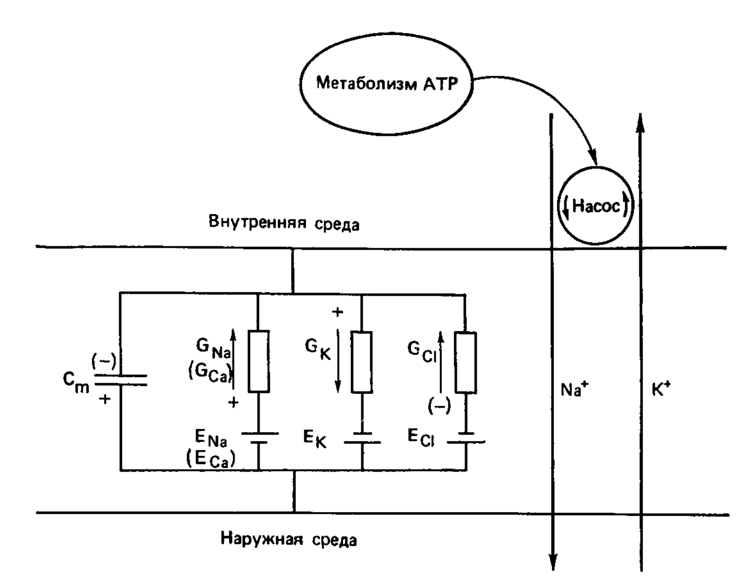


Рис. 6.7. Эквивалентная электрическая схема, характеризующая свойства мембраны нейрона.

Таким образом, теоретически мембрана может быть проницаемой для K^+, но в отсутствие этих ионов во внеклеточной среде проводимость будет равна 0 (не будет субстрата, проводящего электрический ток через мембранные каналы). Однако в нормальных физиологических условиях уравнение 6.7 вполне применимо.

Как видно из рис. 6.7, «каналы» для каждого иона расположены отдельно и не зависят друг от друга. Кроме того, благодаря наличию липидов мембрана обладает электрической *емкостью* (C), служит как бы конденсатором. Липиды, будучи плохими проводниками электрического тока, способны накапливать электрические заряды по обе стороны мембраны. Таким образом, регистрируемый нами мембранный потенциал (этот потенциал соответствует алгебраической сумме потенциалов, создаваемых ионными «источниками тока») связан с разделением и накоплением зарядов на обеих обкладках мембранного «конденсатора» (это хорошо видно из рис. 6.7). При медленных изменениях мембранного потенциала мы можем пренебрегать эффектами, связанными с накоплением зарядов; если же эти изменения происходят быстро, скорость зарядки или разрядки мембранного конденсатора существенно влияет на конфигурацию электрических сигналов. В дальнейшем мы рассмотрим эти влияния на примере синаптических и импульсных потенциалов.

Мембранный потенциал и метаболизм

Мы смогли объяснить экспериментальные данные суммарным влиянием диффузионных потенциалов, но это не означает, что мы уже все знаем о мембранном потенциале; напротив, в каком-то смысле мы лишь сделали первые шаги в его изучении. В начале нашего теоретического разбора мы просто предположили, что концентрация K^+ внутри клетки высока. Однако все клетки получают питательные и другие вещества из крови и межклеточной жидкости, а мы знаем, что концентрация K^+ в этих средах очень низка. Каким же образом в клетке создается высокая концентрация этого иона и как восполняются его потери, связанные с постоянной утечкой через мембранные каналы? Источником внутриклеточного калия не может быть пассивная диффузия, поскольку концентрационный градиент для этого иона направлен *из* клетки. Сходный вопрос возникает и в отношении Na^+: почему не происходит накопления этого иона в клетке в покое, а тем более при возбуждении (см. следующую главу)? И наконец, как в клетке, несмотря на все эти ионные перемещения, поддерживается осмотическое равновесие, благодаря которому клетка не разбухает и не разрывается?

Из всех этих соображений становится ясным, что живая клетка — это не просто шарик, заполненный солевым раствором. В ней должны происходить метаболические процессы, поддерживающие ионные концентрации как в покое, так и при различных воздействиях на клетку, причем эти процессы должны переносить ионы против их концентрационных градиентов. Точнее говоря, в мембране должны действовать «насосы», переносящие ионы против концентрационных градиентов. Для работы этих насосов должна доставляться энергия. Подобный перенос веществ называется *активным транспортом*, а механизм, ответственный за этот перенос, — *метаболическим насосом*. Получается нечто вроде деревенской ручной водокачки, на которой неутомимо трудится сынишка фермера.

Чтобы убедиться в существовании активного транспорта, необходимо было прежде всего показать, что перенос ионов через мембрану требует затраты энергии. Это действительно было обнаружено в опытах, где измерялся выход радиоактивного Na^+ из гигантского аксона кальмара. В состоянии покоя поток Na^+ из клетки невелик, однако он возрастает, если волокно нагружено натрием благодаря серии раздражений, так как при возбуждении Na^+ входит в нервное волокно (см. следующую главу). Таким образом, после окончания стимуляции скорость выхода Na^+ из клетки относительно высока (рис. 6.8). Выход Na^+ резко снижается при отравлении аксона известными ингибиторами метаболизма — цианидами. При введении в аксон ATP выход Na^+ частично восстанавливается (рис. 6.8).

Это свидетельствует о том, что ATP доставляет энергию, необходимую для выведения этого иона через мембрану.

В дальнейшем были получены прямые доказательства того, что мембранные насосы создают ток через мембрану (так называемый *мембранный ток*). Для выявления подобных токов в электрофизиологии используется *метод фиксации потенциала*. С помощью этого метода английский ученый Р. Томас (R. Thomas) в 1968 г. поставил изящный опыт, в котором были выявлены токи, создаваемые ионными насосами. В этом опыте в гигантские клетки улитки *Helix* вводились четыре электрода, один из которых был двуствольным. Схема установки изображена на рис. 6.9. Электрод 1 использовался для измерения мембранного потенциала. Электрод 2 служил для фиксации мембранного потенциала на определенном уровне и записи тока, необходимого для поддержания этого уровня. Через электрод 3 в клетку вводился Na^+, а для того, чтобы подаваемый через этот электрод ток не проходил через мембрану, в цепь электрода 3 включался электрод 4, через который вводился K^+. Na^+-чувствительный электрод 5 позволял измерять концентрацию Na^+ в клетке. Из кривых, приведенных на рис. 6.9, видно, что после введения Na^+ для удержания мембранного потенциала на фиксированном уровне необходимо было пропускать входящий ток. Значит, в этот момент наблюдался равный по величине, но противоположный по направлению выходящий ток. Такой ток, связанный с повышением концентрации Na^+, был обусловлен действием ионного насоса. Суммарный выходящий ток соответствовал переносу лишь приблизительно 1/3 общего количества введенных ионов Na^+, сви-

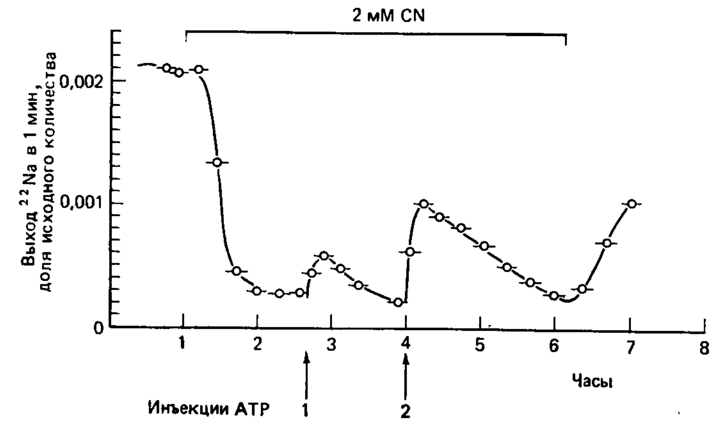


Рис. 6.8. Выход меченого Na^+ из аксона кальмара, его угнетение метаболическим ядом (цианидом, CN) и влияние на него ATP (Caldwell et al., 1961).

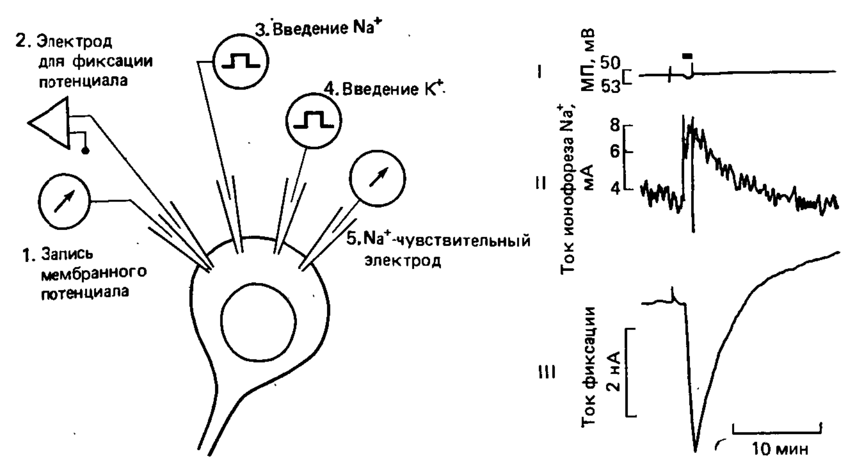


Рис. 6.9. Схема экспериментальной установки для исследований нейрона улитки методом фиксации потенциала. В правой части рисунка приведены следующие кривые. I. Фиксированный мембранный потенциал, записанный микроэлектродом 1. II. Инъекция Na^+, зарегистрированная микроэлектродом 5. III. Изменения тока фиксации, вызванные активностью Na^+-насоса (ток фиксации подавался через микроэлектрод 2). Подробнее метод фиксации потенциала описан в гл. 7. (Thomas, 1972 с изменениями.)

детельствуя о том, что при закачивании в клетку двух ионов K^+ насос удаляет из нее три иона Na^+.

Общая модель, объясняющая работу мембранных ионных насосов, схематически показана на рис. 6.10. Видно, что активный перенос ионов происходит в три этапа. Сначала ион *соединяется* с молекулой *переносчика*, образуя комплекс *ион — переносчик*. Затем этот комплекс проходит через мембрану или переносит через нее заряд. Наконец, ион *освобождается* на противоположной стороне мембраны. Одновременно происходит аналогичный процесс, переносящий ионы в противоположном направлении. Из всех систем активного транспорта лучше всего изучен насос, переносящий через мембрану Na^+ и K^+ против концентрационных градиентов этих ионов. Источником энергии для работы этих насосов служит расщепление АТР АТРазой. Этот фермент носит название *Na^+, K^+-зависимой АТРазы*. Опытным путем было показано, что он одновременно выполняет функцию ионного переносчика. Он представляет собой крупный белок, связанный с мембраной и состоящий из двух полипептидных компонентов; молекулярная масса каждого из этих компонентов составляет 100 000. Молекула этого белка пронизывает мембрану насквозь прикрепляясь к ее наружной стороне небольшими гликопротеиновыми цепями. С внутренней стороны мембраны происходит преимущественное связывание Na^+ и АТР, а с наружной — K^+ и различных ингибиторов ти-

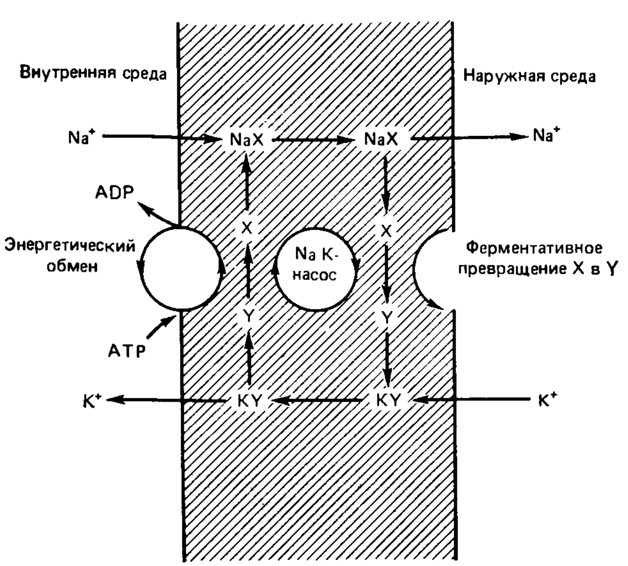


Рис. 6.10. Схема активного переноса ионов через клеточную мембрану (Stein, 1980).

па гликозидов (рис. 6.10). Благодаря этому обеспечивается соответствующее направление переноса ионов (хотя при существенном изменении трансмембранных концентрационных градиентов этих ионов направление их транспорта может изменяться).

Метаболический насос, осуществляющий обмен одного иона Na^+ на один ион K^+ (именно такой насос изображен на рис. 6.10), поддерживает концентрационные градиенты ионов по обе стороны мембраны, но не вносит вклада в создание мембранного потенциала. Однако если обмен ионов не осуществляется в пропорции 1 : 1, то такой насос участвует в формировании потенциала покоя. Подобные ионные насосы называются *электрогенными*. В эксперименте, представленном на рис. 6.9, исследовался именно электрогенный насос, поскольку Na/K-обмен происходит в пропорции 3 : 2. В этом опыте насос активировался лишь после возбуждения. Однако в настоящее время выявлено множество клеток, мембранный потенциал которых даже в состоянии покоя в некоторой степени создается электрогенными насосами. Большинство подобных работ было проведено на крупных клетках беспозвоночных, в частности моллюсков. В настоящее время выявлены и изучены не только натриевые и калиевые, но также кальциевые и хлоридные насосы. Роль Ca^{2+} в жизнедеятельности клетки чрезвычайно велика (мы рассмотрим функции этого иона в дальнейшем).

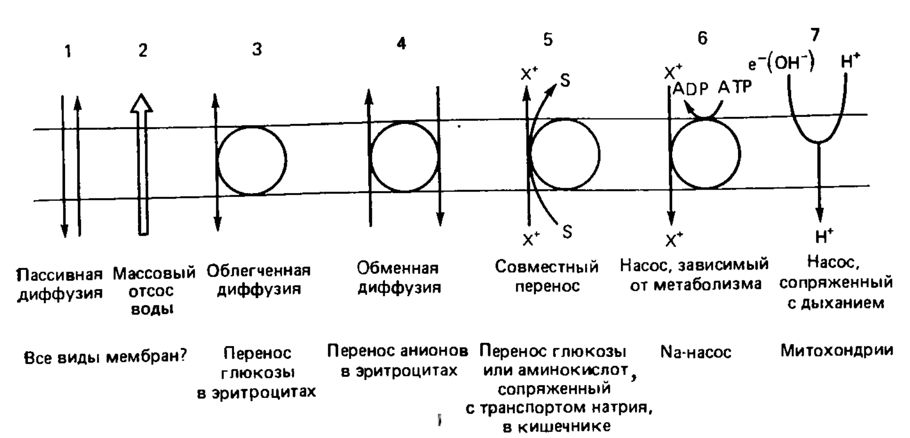


Рис. 6.11. Основные типы транспортных механизмов в биологических мембранах (Slayman C. Z.).

До сих пор мы говорили лишь об одном возможном механизме ионного транспорта, опосредованного переносчиками. Необходимо, однако, помнить о том, что существуют и многие другие способы переноса веществ через мембрану. На рис. 6.11 приведены некоторые важнейшие виды транспортных механизмов, обнаруженные в биологических мембранах. В левой части рисунка изображены простейшие способы переноса — пассивная диффузия ионов (1) и массовый поток жидкости (2). Далее следует пассивная диффузия, опосредованная переносчиком, — либо в одном направлении (3), либо в обоих (4). Весьма распространена такая пассивная диффузия, при которой перенос какого-либо вещества сопряжен с транспортом другого вещества; так, во многих клетках осуществляется сопряженный перенос сахаров и аминокислот с Na^+ по градиенту концентрации этого иона (5). Наконец, существуют такие системы транспорта, для работы которых требуется энергия. К ним относятся насосы того типа, который мы только что рассмотрели (6) (источником энергии для работы таких насосов служат макроэргические фосфаты), и протонный насос (7), действующий во внутренней мембране митохондрий (см. гл. 4). Поставщиками энергии для работы протонного насоса служат дыхательные ферменты. Все эти механизмы действуют в биологических мембранах, но, кроме того, некоторые из них были воспроизведены и на искусственных мембранах, составленных из различных органических веществ. Это обстоятельство, открывающее широкие возможности для экспериментального анализа, свидетельствует о том, что особенности процессов переноса в значительной степени определяются свойствами органических молекул и макромолекулярных комплексов, образующих монослои или очень тонкие мембраны.

Таким образом, мембранный потенциал создается в результате как пассивных, так и активных механизмов. Степень участия тех или иных механизмов в разных клетках различна. Из этого следует, что мембранный потенциал не должен быть одинаков во всех типах нейронов и, кроме того, их реакции на те или иные воздействия также должны быть разными. В некоторых клетках или волокнах мембранный потенциал может быть достаточно высоким — порядка —80 мВ. В других, напротив, он значительно ниже — до —40 мВ. Низкий потенциал покоя характерен, например, для рецепторных клеток сетчатки позвоночных животных; в этом случае он обусловлен значительным входящим током утечки ионов Na^+ (см. гл. 17). Метаболические механизмы, ответственные за активный перенос, зависят от температуры, и поэтому у пойкилотермных животных их вклад в создание мембранного потенциала претерпевает, *в соответствии с колебаниями температуры*, суточные и сезонные изменения. Активность насосов зависит также от *диаметра* нервного волокна: чем это волокно тоньше, тем отношение поверхности к объему выше, и активность насосов, необходимая для поддержания распределения ионов, больше. Таким образом, мембранный потенциал даже в покое в значительной степени зависит от различных функций нервных клеток.

Литература

Aidley D. J., 1978. The Physiology of Excitable Cells, Cambridge, Cambridge University Press.

Caldwell P. C., Hodgkin A. L., Keynes R. D., Shaw T. I., (1960). The effects of injecting «energy-rich» compounds on the active transport of ions in the giant axons of *Loligo*, J. Physiol., 152, 561—590.

Hodgkin A. L., Horowicz P. (1959). The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibers, J. Physiol., 148, 127—160.

Stein R. B., 1980. Nerve and Muscle. Membranes, Cells and Systems, New York, Plenum.

Thomas R. C. (1972). Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells, Physiol. Rev., 52, 563—594.

Woodbury J. W., 1965. The cell membrane: ionic and potential gradients and active transport. In: Physiology and Biophysics (ed. by T. C. Ruch and H. D. Patton), Philadelphia, Saunders, pp. 1—25.

Рекомендуемая дополнительная литература

Devoe R. D., Maloney P. C. (1980). Principles of cell homeostasis. In: Medical Physiology, Vol. 1 (ed. by V. B. Mountcastle). St. Louis, C. B. Mosby, pp. 3—45.

Hubbard J. I., Llinas R., Quastel D. M. J., 1969. Electrophysiological Analysis of Synaptic Transmission, Baltimore, William and Wilkins.

Katz B. (1962). The transmission of impulses from nerve to muscle, and the subcellular unit of synaptic action, Proc. Poy Soc., B, 1955, 455—477.

Katz B., 1966. Nerve, Muscle and Synapse, New York, McGraw-Hill.

Siegel G. L., Stahl W. L., Swanson P. D., 1981. Ion Transport. In: Siegel G. J., Albers R. W., Agranoff B. W., Katzman R., 1981, Basic Neurochemistry, Boston, Little Brown.

7

Потенциал действия

Первые представления о природе нервных сигналов появились уже в древней Греции. Мыслители того времени считали, что мозг вырабатывает «флюиды» или «духи», текущие по нервам к мышцам. Однако началом новой эпохи в нейробиологии следует считать 1791 г., когда ученый из Болоньи Л. Гальвани (Galvani) показал, что мышцы лягушки реагируют на их стимуляцию электрическим током. Его идеи о существовании «животного электричества» в нервах и мышцах быстро распространились, и внимание ученых сосредоточилось почти исключительно на электрических процессах, лежащих в основе передачи сигналов по нервам.

В 1840-х годах соотечественник Гальвани К. Маттеучи (Matteuci), который занимал одновременно высокий пост в итальянском правительстве, получил первые доказательства электрической природы нервного импульса. Представления Маттеучи вскоре были развиты и превращены в стройную, обоснованную систему взглядов в обстоятельных исследованиях берлинского физиолога Эмиля Дюбуа-Реймона (du Bois Reymond). В 1850 г. коллега Дюбуа-Реймона Гельмгольц (Helmholtz), ставший впоследствии знаменитым физиком, измерил скорость проведения нервного импульса и впервые показал, что эта скорость хотя и внушительна, но все же не столь велика. В крупных нервных волокнах лягушки она составляла около 40 м в 1 с. Это открытие имело первостепенное значение, так как из него следовало, что передача нервного импульса — это *активный биологический процесс*, а не просто физическое проведение электричества по проводнику. В связи с этим нервный импульс был назван *потенциалом действия*.

Доказательства электрической природы нервного импульса и конечной скорости его проведения были не только основополагающими открытиями в области физиологии, но имели важнейшее значение для других наук. Это были первые прямые данные об особенностях функционирования нервной системы. Стало ясно, что в основе деятельности нервной системы лежит выработка импульсов, подобно тому как работа сердца заключается в перекачивании крови, а почек — в образовании мочи.

Кроме того, обнаружение конечной скорости распространения нервного импульса оказало огромное влияние на психологию, так как оно позволило в какой-то степени отделить мысль от повинующихся ей движений, т. е. «душу» от тела. Таким образом, это открытие стало одной из вех в развитии современной психологии и изучения поведения и внесло весомый вклад в проблему соотношения психики и организма.

Возбудимость как общее свойство живых клеток

Генерацию нервом потенциала действия в ответ на электрическое раздражение обычно называют возбуждением; поэтому мы говорим, что нерв обладает *возбудимостью*. Экспериментаторы прошлого не имели возможности непосредственно зарегистрировать нервный импульс; о наличии этого импульса судили по сокращению связанной с нервом мышцы (сокращение следовало за раздражением через короткий промежуток времени, необходимый для проведения потенциала действия по нерву). Поскольку сокращение мышцы было очень коротким, можно было предположить, что в ней также возникает импульс и, следовательно, мышцы обладают возбудимостью.

Уже после этих первых работ способность вырабатывать импульсы стали рассматривать как главное функциональное свойство нейронов. Было признано, что данное свойство периферических нервов присуще также всем нервным клеткам в центральной нервной системе. В результате получили широкое распространение представления о том, что, во-первых, нейрон можно рассматривать как клетку, предназначенную для выработки импульсов, и, во-вторых, что эти импульсы служат единственным средством обмена сигналами между нервными клетками. Эти представления живы и поныне.

Идея о том, что нервные клетки передают друг другу информацию только при помощи импульсов, была, по-видимому, естественной — в конце концов только нервные импульсы могут быстро проводиться по длинным волокнам периферических нервов. В связи с этим казалось вполне правомерным предположить, что быстрая передача сигналов по длинным путям в центральной нервной системе тоже осуществляется потенциалами действия. Однако взаимодействия между клетками ЦНС часто происходят на коротких расстояниях. Для подобных взаимодействий нервные импульсы не обязательны; вполне достаточно электротонического распространения синаптических потенциалов. Такие типы сигналов будут описаны в следующей главе; пока нам достаточно знать, что нервные клетки могут осуществлять многие функции без генерации потенциалов действия.

Существует и другая причина, заставившая усомниться в том, что способность к выработке нервных импульсов является главным функциональным отличием нейронов. Дело в том, что некоторые клетки, не относящиеся к нервным, также способны генерировать импульсы. Как уже указывалось, свойством возбудимости обладает скелетная мышца, а также мышца сердца. Эти две ткани, как часто случается в науке, сочли исключением из общего правила. Однако вскоре были найдены и другие исключения: в 1870-х годах один из важнейших английских физиологов Дж. Бердон-Сандерсон (J. Burdon-Sanderson) показал, что быстрое захлопывание листа венериной мухоловки, происходящее при прикосновении к нему насекомого (или экспериментатора), сопровождается генерацией импульсов. Таким образом, потенциал действия не является уникальным свойством нервных клеток и даже клеток животных.

В последние годы эти представления были подтверждены и значительно расширены, чему способствовало, в частности, развитие микроэлектродной техники, позволяющей производить внутриклеточную запись с использованием самых разнообразных объектов. Были получены удивительные результаты: оказалось, что к генерации импульсов способны самые различные клетки. Некоторые примеры приведены на рис. 7.1. Длительность импульсов в гигантских клетках гриба *Neurospora* (А) достигает 1 мин и более. Напротив, в клетках многих высших растений импульсы вырабатываются «пачками» (Б). Такие клетки были обнаружены, в частности, в растениях с длинными стеблями вроде гороха или тыквы. По-видимому, эти клетки играют роль в перекачивании соков по сосудам. У одноклеточных организмов, например у парамеций (В), импульсы участвуют в реакциях на раздражители и в регуляции движения ресничек.

Генерация импульса в ответ на раздражение была обнаружена также в яйцеклетках многих животных. В качестве примера приведем яйцо оболочника — примитивного хордового животного; сходные явления наблюдали как у беспозвоночных (например, в ооцитах кольчатых червей, Г), так и у высших позвоночных (например, крысы). Импульсы были зарегистрированы также в клетках кожи головастиков (Д) и многих железистых клетках млекопитающих (в качестве примера приведены вырабатывающие гормоны клетки гипофиза, Е, и продуцирующие инсулин островковые клетки поджелудочной железы, Ж).

Этими примерами ни в коей мере не исчерпывается список возбудимых клеток. Так, генерация импульсов обнаружена в некоторых раковых клетках. Однако даже из приведенного нами перечня ясно, что способность к выработке импульсов

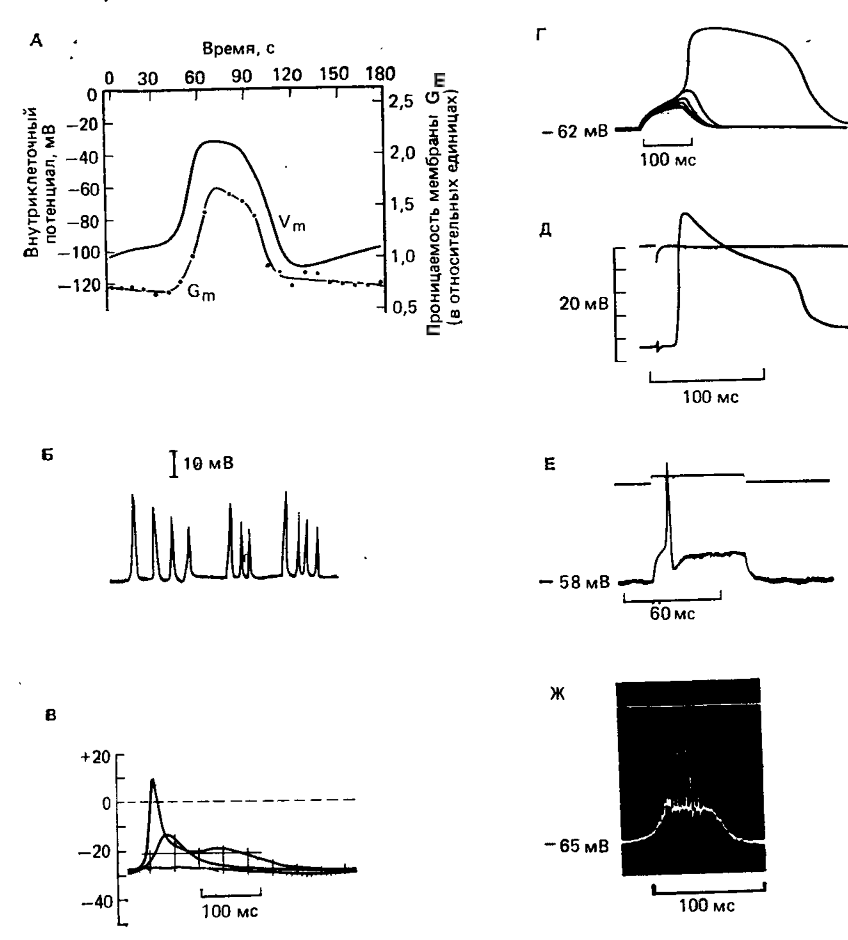


Рис. 7.1. Потенциалы действия в различных видах клеток, не относящихся к нейронам. **А.** Neurospora (Slayman et al.). **Б.** Тыква (Sinyukhin, Gorchakov). **В.** Парамеция (Eckert et al.). **Г.** Яйцеклетка круглого червя (Hagiwara, Miyazaki). **Д.** Кожа головастика (Roberts, Stirling). **Е.** Гипофиз крысы (Douglas, Taraskevich). **Ж.** Поджелудочная железа крысы (Dean). (Из Shepherd, 1981.)

широко распространена как среди растительных, так и среди животных клеток. Это служит хорошим примером того, что к деятельности нейронов следует подходить с позиций общих представлений о физиологии клетки. В соответствии с таким подходом мы можем определить *возбудимость* (способность к выработке импульсов), как *одно из основных свойств клеток, выраженное в различной степени в тех или иных клетках в зависимости от их специфических функций.*

В последующем мы рассмотрим значение импульсов в деятельности эмбриональных клеток (гл. 10), железистых клеток (гл. 19) и мышечных клеток (гл. 17). Здесь же мы остановимся лишь на потенциале действия нейронов.

Из всего сказанного вытекает важное общее положение, на которое мы будем опираться в дальнейшем. Если потенциальная способность к выработке импульсов представляет собой общее свойство клетки, которое может проявляться в одних клетках, но не проявляться в других, то это должно, несомненно, относиться и к нейронам: различные нейроны или даже разные части нейрона могут либо обладать, либо не обладать возбудимостью. Таким образом, наша задача заключается в изучении основных принципов генерации нервного импульса, с тем чтобы в дальнейшем оценить, какое участие могут принимать процессы возбуждения в деятельности нервных клеток и в организации нейронных систем.

Анализ механизма возбуждения. Модель Ходжкина — Хаксли

При изучении механизмов возникновения потенциала действия в нейронах (а также в других клетках) мы будем отталкиваться от нескольких общепризнанных фактов. Прежде всего процессы, приводящие к генерации нервного импульса, *разыгрываются на мембране* и заключаются в кратковременных изменениях *мембранного потенциала.* Идеи о том, что потенциал действия возникает именно на мембране, высказывались уже в XIX веке. Они были подтверждены в изящных опытах на гигантских аксонах кальмара: проведение импульсов в этих аксонах сохранялось даже после выдавливания из них аксоплазмы.

Второй важный факт, касающийся потенциала действия, заключается в том, что этот потенциал представляет собой кратковременную *деполяризацию* мембраны. Об этом также догадывались уже в прошлом веке, исходя из данных некоторых экспериментальных работ, однако прямое подтверждение было получено лишь при помощи внутриклеточной записи от аксона кальмара. В главе 6 (см. рис. 6.6) была описана экспериментальная установка, позволяющая регистрировать мембранные потенциалы от гигантских аксонов; аналогичная установка показана на рис. 7.2. В первых же работах, проведенных исследователями из Рокфеллеровского института медицинских исследований К. Колем и Д. Кертисом (K. Cole, D. Curtis, 1939), было показано, что при возбуждении мембрана не просто деполяризуется, т. е. становится заряженной менее отрицательно изнутри, но разряжается до 0 и затем перезаряжается; в момент пика потенциала действия она становится заряженной

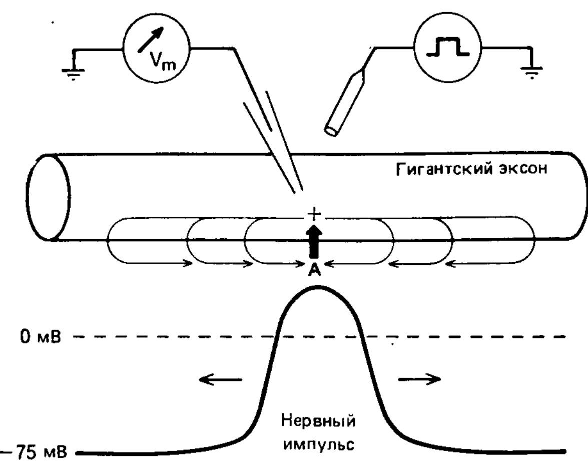


Рис. 7.2. Нервный импульс в аксоне кальмара. Импульс был вызван кратковременной деполяризацией в точке А. Видно, что при экспериментальном возбуждении участка, расположенного где-то в середине нервного волокна, импульс распространяется в обоих направлениях.

положительно изнутри, причем потенциал ее достигает почти +50 мВ.

Как можно объяснить такую перезарядку мембраны? Она не может быть обусловлена просто увеличением мембранной проницаемости для всех ионов, поскольку в таком случае мембрана поляризовалась бы до 0, но не перезарядилась. Объяснить явление перезарядки мембраны нам поможет третий важнейший факт: потенциал действия в аксонах кальмара возможен лишь при наличии *ионов натрия* во внеклеточной среде. Удаление этих ионов приводит к снижению величины потенциала действия (рис. 7.3). Что касается потенциала покоя, то, как уже говорилось, его величина почти не зависит от содержания натрия (это связано с тем, что в покое проницаемость мембраны для натрия по сравнению с проницаемостью для калия весьма невелика; см. рис. 6.6). Из кривых, приведенных на рис. 7.3, следует, что в момент пика потенциала действия натриевая проницаемость (и проводимость) очень высока.

Эти три важнейших факта свидетельствуют о том, что потенциал действия в аксоне кальмара обусловлен временным повышением проницаемости мембраны для натрия. Такое повышение проницаемости приводит к быстрому переходу положительно заряженных ионов натрия по концентрационному градиенту в клетку. При этом потенциал мембраны снижается и даже меняется на противоположный — он приближается к равновесному потенциалу для натрия, равному примерно +55 мВ. В связи с этим нас интересуют изменения ионной

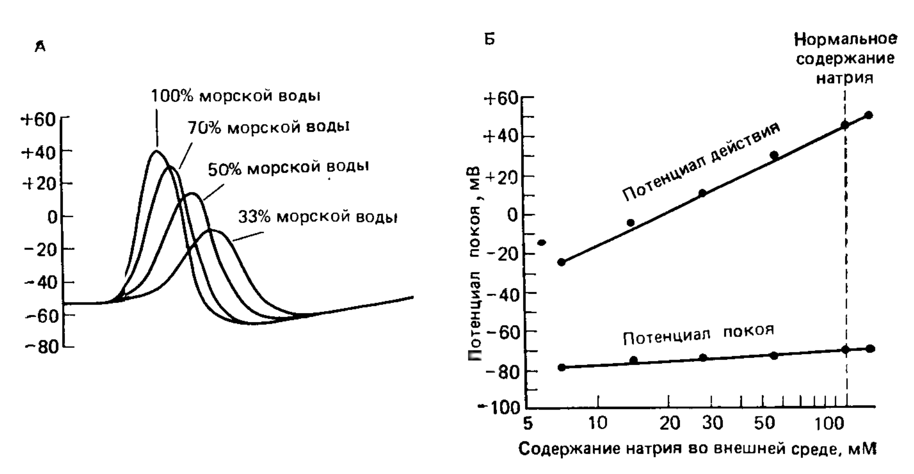


Рис. 7.3. Зависимость потенциала действия от содержания Na^+ во внеклеточной среде. **А.** Снижение амплитуды потенциала действия при уменьшении содержания Na^+ во внеклеточной среде в 3 раза (за 100% принято содержание Na^+ в морской воде). **Б.** Кривая зависимости амплитуды потенциала действия от концентрации Na^+ во внеклеточной жидкости. (Hodgkin, Katz, 1949.)

проницаемости и трансмембранных токов во времени; кроме того, необходимо выяснить, не участвуют ли в генерации потенциала действия другие ионы. Для того чтобы ответить на эти вопросы, необходимо исследовать ионные токи через мембрану при различных уровнях мембранного потенциала. С этой целью была разработана методика *пространственной фиксации* (при этом импульс не распространяется по аксону, а удерживается на постоянном уровне на некотором участке), а также метод *фиксации потенциала*. Последний метод позволяет устанавливать и удерживать мембранный потенциал на определенном уровне и измерять трансмембранные токи, возникающие при данном значении потенциала. Схема соответствующей установки приведена на рис. 7.4А, а принципы измерения ионных токов — на рис. 7.4Б — Г.

Данный метод был использован А. Ходжкином (A. Hodgkin) и А. Хаксли (A. Huxley) из Кембриджского университета в знаменитой серии экспериментов, опубликованной в 1952 г. Данные Ходжкина и Хаксли приведены на рис. 7.5. Исследователи измеряли мембранные токи при потенциале, фиксированном на различных уровнях. Из кривой *а* видно, что суммарный ток состоял из раннего входящего и более позднего выходящего компонентов. Затем Ходжкин и Хаксли повторяли эти опыты, удаляя Na^+ из внеклеточной среды. При этом (см. кривую *б* на рис. 7.5Б) наблюдался лишь более поздний выходящий компонент, величина которого увеличивалась по мере уменьше-

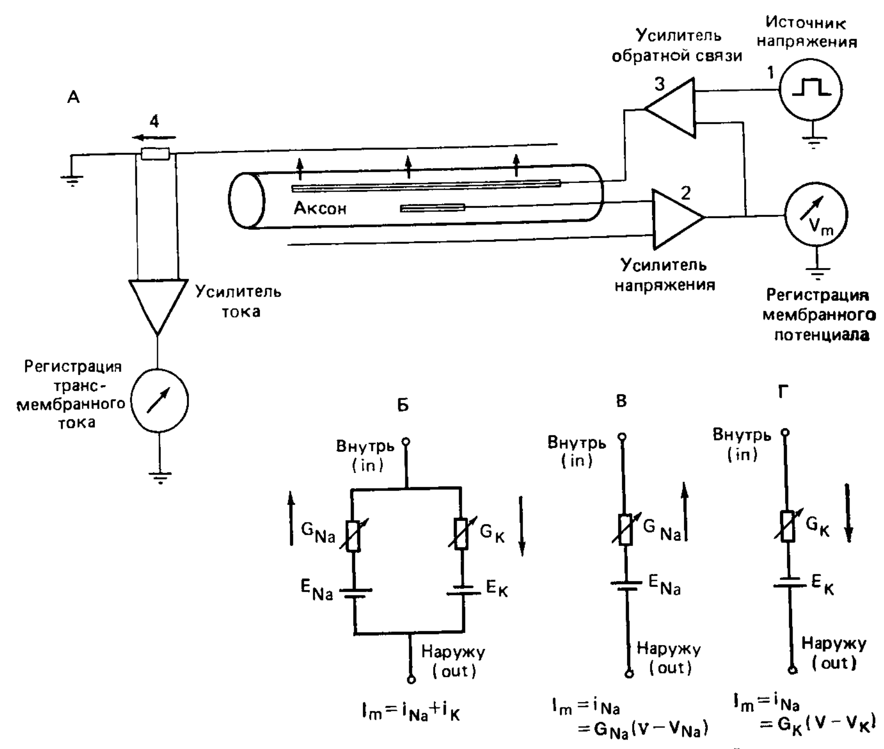


Рис. 7.4. **А.** Схема экспериментальной установки для исследований гигантского аксона кальмара методом пространственной фиксации и фиксации напряжения. Потенциал мембраны устанавливается на определенном уровне с помощью источника напряжения (1); для регистрации этого потенциала используют усилитель (2). Усилитель (2) соединен с усилителем обратной связи (3). С помощью усилителя (3) через мембрану пропускают ток, компенсирующий ионные токи при данном значении фиксированного потенциала. Этот ток измеряется на сопротивлении (4). (Kandel, 1976.) **Б—Г.** Упрощенные эквивалентные схемы ионных токов, возникающих в условиях пространственной фиксации и фиксации напряжения (Hubbard et al., 1960, с изменениями).

ния мембранного потенциала. Авторы предположили и в дальнейшем доказали, что этот поздний компонент мембранного тока обусловлен ионами K^+. Чем больше была разница между мембранным потенциалом и равновесным калиевым потенциалом (т. е. чем больше была деполяризована мембрана), тем выраженнее был поздний компонент. Вычитание позднего компонента из суммарной контрольной кривой позволило получить кривую раннего компонента (кривая *в*). Этот компонент появлялся при небольшом уровне деполяризации; при мембранном потенциале, примерно равном 0, он был наибольшим, а при потенциале около +55 мВ менял свое направление.



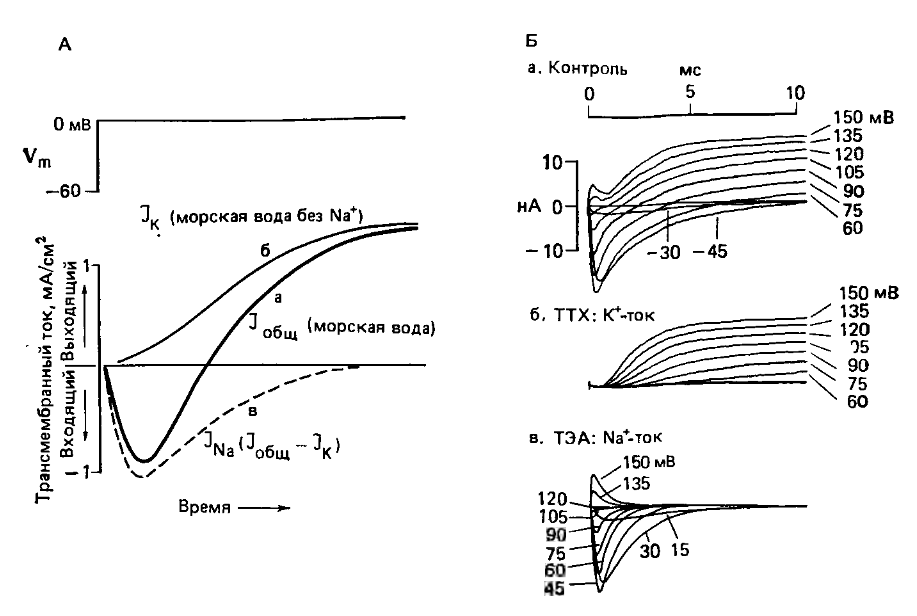


Рис. 7.5. А. Мембранные токи, возникающие при деполяризации на 60 мВ и зарегистрированные методом фиксации потенциала: *а* — волокно омывается морской водой; *б* — Na+ во внеклеточной среде заменен холином, и регистрируется лишь калиевый ток (I_K); *в* — кривая натриевого тока, рассчитанная по уравнению $I_{Na}=I_{общ}-I_K$. (Hodgkin, Huxley, 1952.) Б. Раздельный анализ ионных токов с помощью нервных ядов: *а* — ионные токи в нормальных условиях; *б* — I_{Na} заблокирован тетродотоксином (ТТХ), выявляется лишь I_K; *в* — I_K заблокирован тетраэтиламмонием (ТЭА), выявляется лишь I_{Na}. (Hille, 1976.)

Именно так должен был вести себя ток, обусловленный ионами Na+: движущей силой для этих ионов служит натриевый равновесный потенциал, составляющий примерно +55 мВ.

Эти выводы были подтверждены в дальнейших экспериментах с использованием ядов, избирательно блокирующих натриевые и калиевые каналы. Из рис. 7.5Б видно, что при блокаде калиевых каналов тетраэтиламмонием (ТЭА), добавленным во внеклеточную жидкость, сохранялся лишь ранний натриевый компонент мембранного тока. Напротив, при блокаде натриевых каналов тетродотоксином (ТТХ) (ядом из яичников иглобрюха) выявлялся лишь поздний калиевый компонент.

Измерения ионных токов позволили Ходжкину и Хаксли вычислить натриевую и калиевую проводимости; для этого они применили закон Ома к эквивалентной электрической схеме мембраны (см. рис. 7.4). В дальнейшем они вывели уравнения, описывающие кинетику этих проводимостей. Оставалось лишь объяснить быстрое падение натриевой проводимости после ее

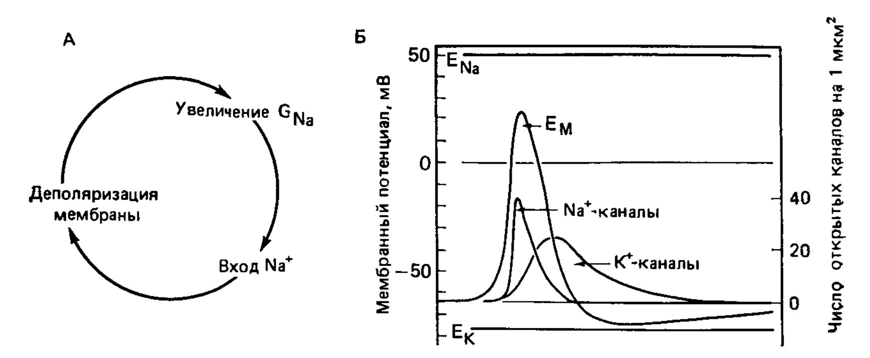


Рис. 7.6. А. Регенеративные связи между деполяризацией мембраны, увеличением натриевой проницаемости и входящим током Na+. Б. Кривые изменений ионных проницаемостей в процессе формирования потенциала действия, построенные в соответствии с моделью Ходжкина — Хаксли. (Hodgkin, Huxley, in: Hille, 1981.)

первоначального повышения. Это снижение натриевой проводимости было названо натриевой инактивацией; затем было показано, что процесс натриевой инактивации можно избирательно блокировать, вводя внутрь аксона фермент проназу.

Взаимоотношения между этими тремя процессами — *повышением натриевой проводимости, повышением калиевой проводимости и натриевой инактивацией* — представлены на рис. 7.6. Здесь же приведена схема, иллюстрирующая важнейшую особенность натриевой проводимости — положительную обратную связь между этой проводимостью и степенью деполяризации мембраны. При деполяризации натриевая проводимость возрастает, что увеличивает исходную деполяризацию; в результате натриевая проводимость еще больше повышается и т. д. Подобные самоусиливающиеся, или *регенеративные*, процессы в принципе известны. В качестве примера можно привести взрыв пороха — процесс, характеризующийся положительной обратной связью между выделением тепла и химической реакцией. Пожалуй, можно сказать, что именно эта положительная связь придает активный, «действенный» характер потенциалу действия! Благодаря этому свойству потенциал действия обладает *порогом*, создает короткую *рефрактерность* (т. е. невосприимчивость нерва к новому раздражению) и характеризуется *постоянством амплитуды* при распространении на большие расстояния. Все эти особенности будут обсуждаться в последующих главах. Именно эти нелинейные, регенеративные взаимоотношения, благодаря которым натриевая и калиевая проводимости *последовательно* (а не одновременно) увеличиваются, обусловливают различия механизмов потенциала действия и синаптического потенциала.

Анализ экспериментальных данных позволил Ходжкину и Хаксли вывести уравнения, описывающие влияние различных факторов на ионную проводимость. При помощи этих уравнений была построена модель потенциала действия. Как видно из рис. 7.6Б, теоретическая модель очень хорошо согласуется с экспериментом. Мы не будем подробно разбирать эту модель, прекрасно описанную во многих работах (см. библиографию). Здесь достаточно лишь отметить, что модель нервного импульса Ходжкина и Хаксли — одно из крупнейших достижений нейробиологии и всей современной науки, служащее примером удивительного соответствия экспериментальных данных теории. Невозможно переоценить важность этой модели для нейробиологии и, в частности, для изучения мембранных механизмов нервных процессов. Теория Ходжкина — Хаксли стала краеугольным камнем для всех последующих исследований.

Молекулярные механизмы возбуждения

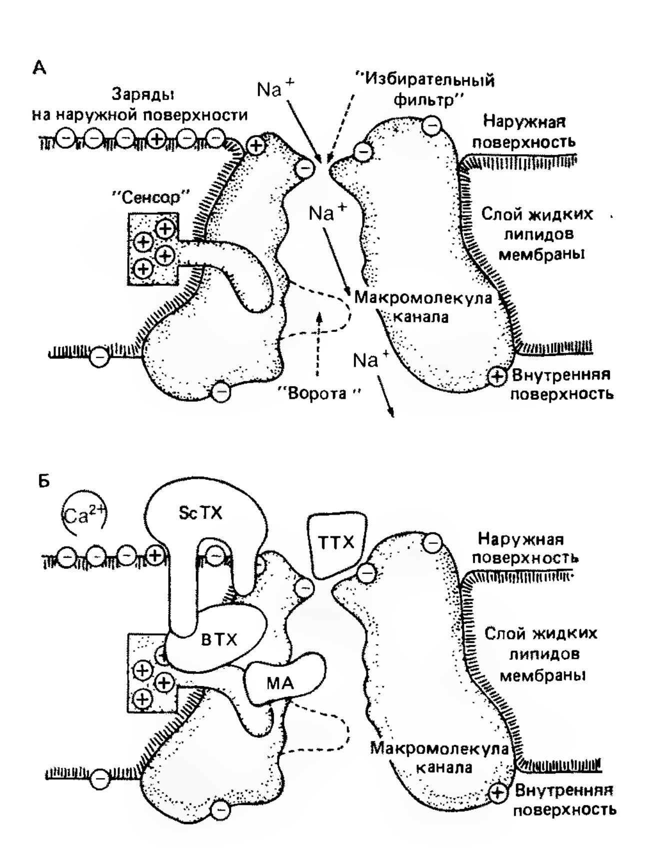
Один из признаков хорошей теории заключается в том, что с ее помощью можно предсказывать некоторые явления, доступные экспериментальной проверке. В этом отношении модель Ходжкина—Хаксли оказалась чрезвычайно плодотворной. Рассмотрим вкратце некоторые важнейшие открытия, проливающие свет на молекулярные механизмы мембранных потенциалов.

Свойства каналов. Основным вопросом, возникшим после создания модели Ходжкина — Хаксли, было выяснение механизмов регуляции ионной проводимости мембраны. Ходжкин и Хаксли предположили, что проницаемость мембраны для каждого иона обусловлена гипотетическими «каналами», позволяющими данному иону свободно проходить через мембрану по градиенту концентрации. Многие исследователи, работающие в данной области, представляют себе такие каналы как поры в мембране. В пользу такого предположения свидетельствуют многочисленные косвенные данные. Однако, поскольку диаметр каналов, согласно подсчетам, должен составлять 3—5 Å, они не могут быть обнаружены даже при помощи самых мощных современных электронных микроскопов. Поэтому прямых доказательств существования подобных пор не получено. Напротив, гипотетических представлений о свойствах ионных каналов более чем достаточно. Согласно одному из предположений, вход в натриевый канал расширяется по направлению к внутренней стороне мембраны наподобие воронки. Предполагают также, что в мембране существуют молекулярные «ворота», обусловливающие открытие (активацию) и закрытие (инактивацию) натриевого канала. Все эти гипотетические структуры схематически представлены на рис. 7.7А. Как полагают, натриевый канал выстлан шестью отрицательно заряженными атомами кислорода, удаляющими гидратную оболочку с ионов Na^+; благодаря этому Na^+ приобретает способность проходить через канал. Избирательность данного канала для ионов Na^+ определяется его диаметром; способность других ионов (кальция, лития и т. д.) проходить через этот канал зависит от их размеров. Различные участки или компоненты ионных каналов служат местами воздействия ряда лекарственных препаратов, ядов и т. п. (рис. 7.7Б).

Воротные токи. При построении своей модели Ходжкин и Хаксли предположили, что ворота, управляющие проницаемостью натриевых каналов, должны обладать дипольным моментом. В связи с этим при любых изменениях конформации таких ворот должна возникать разность потенциалов, суммирующаяся с общим мембранным потенциалом. Однако эта разность настолько мала, что зарегистрировать ее стало возможным лишь в начале 1970-х годов после разработки методов «накопления» и усреднения нескольких тысяч ответов на раздражение. Полагают, что исследование токов, возникающих при изменениях конформации ворот (*«воротных токов»*), поможет получить новые данные о молекулярных механизмах функции ворот и регуляции проницаемости ионных каналов (рис. 7.7А).

Искусственные мембраны. На первый взгляд может показаться, что возбудимость свойственна лишь оболочкам живых клеток. Однако в недавних работах было показано, что способностью к возбуждению обладают и искусственные мембраны. Липидные мембраны обрабатывали такими веществами, как амфотерицин. Приложение напряжения к подобным мембранам приводило к тому, что их потенциал начинал изменяться в соответствии с законом «всё или ничего». Полагают, что под действием приложенного напряжения в таких мембранах образовывались каналы и ворота (рис. 7.7В). В данных исследованиях была выявлена интересная особенность — частичное образование ворот, в результате которого возбудимость была выражена неполностью (см. схему на рис. 7.7). Возможно, именно в соответствии с аналогичным механизмом возбудимость нервных клеток может быть выражена в различной степени в процессе их созревания или в разных участках.

Плотность расположения каналов и местная возбудимость. Для оценки плотности расположения натриевых каналов в мембране в ряде работ определяли связывание нервными волокнами меченого тетродотоксина и подобных ему ядов (как уже говорилось, тетродотоксин избирательно блокирует натриевые каналы). Данные, полученные в этих работах, свидетельствуют о том, что плотность натриевых каналов существенно варьиру-



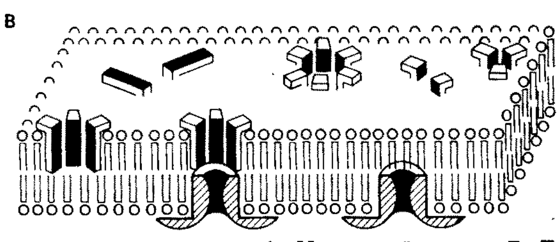


Рис. 7.7. Схема натриевого канала. **А.** Натриевый канал. **Б.** Точки приложения различных агентов. ТТХ — тетродотоксин; Sc, Tx — токсин скорпиона и актиний; ВТХ — батрахотоксин; МА — местноанестезирующие вещества, Ca^{2+} — ионы кальция, экранирующие отрицательные заряды наружной поверхности мембраны (Hille, 1981). **В.** Возбудимые каналы в искусственном двойном липидном слое. На наружной поверхности двойного слоя располагаются «воротные» молекулы ионных каналов; когда эти молекулы связываются с ион-селективными молекулами нижней поверхности слоя, канал становится проходимым для соответствующего иона. Каналы, расположенные в нижней части двойного слоя, образуются в результате обработки искусственной мембраны такими веществами, как амфотерицин. Под влиянием мембранного потенциала «воротные» молекулы образуют скопления и погружаются в двойной слой так, как это показано на схеме. (Müller, 1979.)

ет в различных нейронах и в разных участках одного и того же нейрона. Некоторые цифры, характеризующие плотность натриевых каналов, а также натриевых насосов и рецепторов биологически активных веществ, приведены в табл. 7.1. Оче-

Таблица 7.1. Плотность (число на 1 мкм²) натриевых каналов, натриевых насосов и рецепторов в некоторых биологических мембранах (Hille, 1981)

Натриевые каналы	
Обонятельный нерв саргана	1—35
Гигантский аксон кальмара	100—600
Блуждающий нерв кролика	100
Перехваты Ранвье миелинизированных волокон кролика	12 000
Натриевые насосы	
Обонятельный нерв саргана	300
Блуждающий нерв кролика	750
Рецепторы	
Ацетилхолиновые рецепторы концевой пластинки	12 000
Инсулиновые рецепторы жировых клеток	1

видно, чрезвычайно высокая плотность натриевых каналов в перехватах Ранвье связана с тем, что именно в этих небольших участках мембраны возникают потенциалы действия при сальтаторном проведении (см. ниже). Различия в плотности каналов между теми или иными нервами могут быть частично обусловлены разным диаметром этих нервов: так, волокна обонятельных нервов принадлежат к наиболее тонким (их диаметр составляет около 0,2 мкм), в связи с чем отношение поверхности к объему у них чрезвычайно велико.

Из этих данных следует, что плотность потенциалзависимых (точнее, потенциалуправляемых) ионных каналов широко варьирует в зависимости от функциональной специализации нейронной мембраны. В связи с этим возбудимость нейрона может быть совершенно различной в разных его участках. В этом заключается важная особенность, обусловливающая сложность организации нервной системы.

Многообразие ионных каналов. В последние годы чрезвычайно широко проводилось исследование ионных каналов в различных типах нервных клеток. Эти исследования позволили значительно расширить модель потенциала действия, предложенную Ходжкином и Хаксли, включающую лишь один натриевый и один калиевый канал. Большинство подобных работ было выполнено на телах нейронов моллюсков — крупных клетках, чрезвычайно удобных для внутриклеточных методов исследования с фиксацией потенциала. Полагают, что выявленные в этих исследованиях свойства мембраны тела нейрона в ка-

кой-то степени сходны со свойствами мембран синаптических окончаний. Это дает возможность судить об особенностях участков мембраны, ответственных за синаптические процессы (в частности, связанные с механизмами развития и научения; см. гл. 30).

К настоящему времени выявлено множество ионных каналов, и охарактеризовать все эти каналы в нашем общем курсе невозможно. Основные их разновидности представлены в в табл. 7.2.

Одним из основных достижений в области изучения *входящих токов* было открытие входа кальция во время потенциала действия во многие нейроны. В ряде клеток трансмембранный ток создается в основном благодаря входу кальция. Если в мембране имеются и кальциевые и натриевые каналы, то они проявляют, по-видимому, различные свойства. Кальциевый ток претерпевает не такие быстрые изменения, как натриевый, и поэтому потенциалы действия, создаваемые Ca^{+}, отличаются длительностью. О местных различиях в мембране нейронов свидетельствует тот факт, что в теле некоторых нервных клеток моллюсков потенциал действия создается преимущественно за счет Ca^{2+}, а в аксоне — главным образом за счет Na^{+}. В нейронах (например, в дендритах клеток Пуркинье мозжечка) выявлены как медленные кальциевые потенциалы, так и быстрые натриевые импульсы («спайки»).

Вклад ионов кальция в создание потенциалов действия может иметь важное значение. Во-первых, вход кальция во время потенциала действия представляет собой эффективный механизм повышения внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+}, а этот ион участвует в работе целого ряда клеточных механизмов. Во-вторых, ионы кальция регулируют проницаемость для других ионов, в частности для K^{+}. В-третьих, Ca^{+} играет важнейшую роль в модуляции проведения в электрических синапсах и в выделении медиаторов в химических синапсах. Подробнее мы рассмотрим эти механизмы как в последующих разделах настоящей главы, так и в главе 8.

Кроме кальциевого тока, участвующего в создании потенциала действия, был обнаружен еще один очень медленный кальциевый ток (I_C). Этот ток ответствен за медленную деполяризацию, обусловливающую генерацию пачек (bursts) импульсов в некоторых пейсмейкерных нейронах.

Интересные данные были обнаружены и в отношении *выходящих токов*. Так, в некоторых участках нервных клеток (например, по-видимому, в перехватах Ранвье) не наблюдается задержанной активации калиевой проницаемости, вызванной импульсной деполяризацией (такая активация описана в модели Ходжкина — Хаксли). По-видимому, в подобных участках

реполяризация мембраны обусловлена исключительно натриевой инактивацией.

Важнейшим открытием было обнаружение медленного калиевого тока, зависящего от внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+}. На некоторых нервных клетках было показано, что Ca^{2+}, входящий через мембрану во время потенциала действия, активирует медленные калиевые каналы. Полагают, что медленная гиперполяризация, обусловленная этим током, участвует в регуляции ритма импульсации при сравнительно низкой частоте (т. е. длительных межимпульсных интервалах).

В некоторых нейронах моллюсков был найден еще один калиевый ток (I_A). Этот ток активируется при незначительной (по сравнению с уровнем покоя) деполяризации, в связи с чем он играет важную роль в регуляции возбудимости и частоты импульсации при соответствующих величинах мембранного потенциала.

В электрической аналоговой модели мембраны все эти ионные каналы можно представить как включенные параллельно источники ЭДС.

Для некоторых нервных клеток были разработаны сложные компьютерные модели, включающие характеристики всех ионных каналов. На рис. 7.8 в качестве примера приведена модель нейрона аплизии. Видно, что эта модель со сравнительно хорошим приближением воспроизводит характер импульсации, записанной от нервной клетки в эксперименте.

Метод локальной фиксации (patch clamp). До сих пор речь шла об исследованиях мембранно-ионных механизмов, в которых почти исключительно использовалась внутриклеточная запись. При такой записи кончик микроэлектрода находится внутри клетки. Однако значительно большую информацию можно было бы получить, поместив кончик электрода непосредственно на наружной поверхности мембраны. Для этого необходимо, чтобы кончик был гладким, ровным и плотно примыкал к мембране. В последние годы исследователям из ряда стран удалось разработать и усовершенствовать подобную методику. Для этого кончик микроэлектрода прижимается к клеточной мембране, в микроэлектроде создается небольшое отрицательное давление и кончик вместе с плотно подсосавшимся к нему участком мембраны отводится от клетки (рис. 7.9). Такой метод микрофиксации позволяет непосредственно изучать деятельность отдельных мембранных каналов и изменения этой деятельности под влиянием веществ, подводимых прямо к мембране. Использование этой новой методики, по-видимому, позволит существенно расширить наши знания о механизме работы ионных каналов, лежащем в основе генерации потенциалов действия и синаптических потенциалов. В главе 9 будет

Таблица 7.2. Потенциалзависимые ионные каналы[1]

Обозначение	Название	Функция	Объект, в котором обнаружен канал	Блокаторы
Входящие токи				
I_{Na}	Быстрый натриевый (классический канал Ходжкина — Хаксли)	Быстрая деполяризация (1 мс), распространяющийся потенциал действия, передний фронт длительных потенциалов действия	Аксон кальмара, тела и аксоны многих нейронов, скелетные мышцы	Тетродотоксин (TTX), сакситоксин (STX)
I_{Ca}	Кальциевый	Умеренно быстрая деполяризация (до 10 мс), длительные потенциалы действия с плато	Эмбриональные клетки, конусы роста, тела и дендриты многих нейронов, клетки желез и сердца	Ионы кобальта (Co^{2+}) и никеля (Ni^{3+}), в сердце — нифедипин
I_B	Медленный входящий (Na^+ и/или Ca^+), «пачечный» («Bursting»)	Медленная деполяризация (до нескольких секунд), генерация «пачек» импульсов, следовая деполяризация	Нейроны «пачечного» типа у моллюсков и позвоночных (клетки Пуркинье и, возможно, клетки гиппокампа)	
I_{TI}	Кратковременный (Transient, inward), входящий (Ca^{2+}-зависимый неспецифический катионный ток)	Фоновая деполяризация, «токи утечки» в некоторых клетках	Сердце, клетки нейробластомы	
Выходящие токи				
I_K	Канал задержанного выпрямления (классический канал Ходжкина — Хаксли), поздний выходящий	Реполяризация после пика потенциала действия, обусловленного Na^+, изменение формы импульса, регуляция частоты импульсации	Аксон кальмара, тела и аксоны многих нейронов	Тетраэтиламмоний (ТЭА), 4-аминопиридин (4-АМП)
I_{Ca} $I_{K(Ca)}$	Са-зависимый калиевый канал	Активируется при деполяризации, участвует во внутриклеточной Са-зависимой регуляции и в поддержании мембранного потенциала (регулирует низкочастотную импульсацию)	Распространен повсеместно (кроме аксона кальмара)	Ионы бария (Ba^{2+}), ТЭА
I_{ia}	Канал аномального выпрямления (внутрь направленного выпрямления, Inward rectifier).	Способствует распространению импульса в Т-трубочках, поддерживает низкую проницаемость для K^+ во время плато ПД	Скелетные мышцы, миокард, яйцеклетки	*Рубидий* (Rb)
I_A	Быстрый (кратковременный) выходящий ток, ранний калиевый ток	Регулирует низкочастотную импульсацию, в некоторых клетках чувствителен к Ca^{2+} (возможно, играет роль в процессах научения)	Клетки моллюсков	4-аминопиридин (4-АМП), тетраэтиламмоний (ТЭА)
I_M	Мускариновый	Регулирует калиевую проводимость при мембранном потенциале, приблизительно равном потенциалу покоя; проницаемость канала снижается при действии ацетилхолина, что сопровождается деполяризацией клетки	Нейроны симпатических ганглиев позвоночных	

[1] Составлена на основании данных Stephen Smith, Rich Aldrich; см. Adams et al. (1980), Thompson, Aldrich (1980), Stevens (1980).

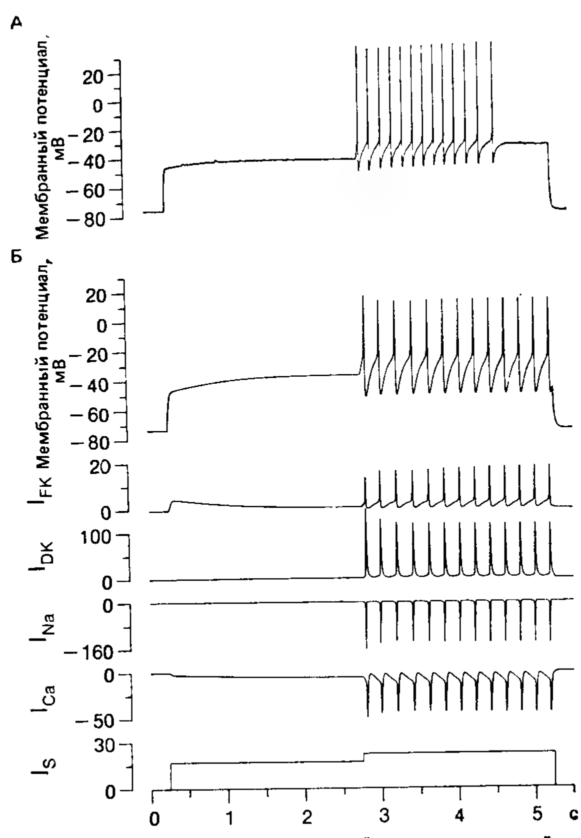


Рис. 7.8. Ритмическая импульсация в мотонейроне чернильной железы аплизии. А. Внутриклеточная запись потенциала в эксперименте. Б. Компьютерная модель. Верхняя кривая — внутриклеточные потенциалы, воспроизведенные в соответствии с моделью; нижние кривые — временные характеристики различных ионных токов. (Вугпе, 1980.)

рассмотрена деятельность одиночного канала в области нервно-мышечного соединения, а в главе 12 — в обонятельной клетке насекомого.

Потенциалзависимость и чувствительность к медиаторам. До сих пор мы рассматривали ионный канал как своеобразный макромолекулярный комплекс, проницаемость которого для различных ионов зависит от мембранного потенциала, — иными словами, классический «потенциалзависимый» канал. Принято считать, что именно эта особенность отличает каналы, ответственные за генерацию импульсов, от каналов, обусловливающих возникновение синаптических потенциалов: последние активируются лишь медиаторами, высвобождаемыми другими нейро-

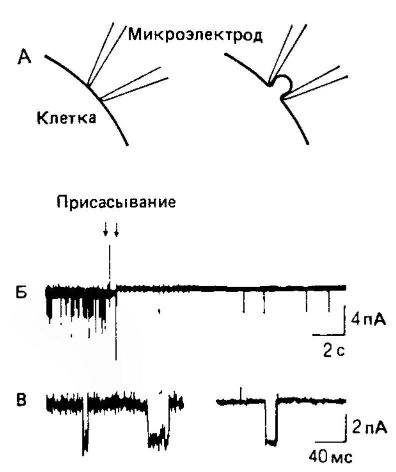


Рис. 7.9. Методика локальной фиксации («Patch clamp»), позволяющая регистрировать активность отдельных каналов в концевой пластинке мышечного волокна лягушки. А. Положение микропипетки на клеточной мембране до и после создания в микропипетке небольшого отрицательного давления. Когда участок мембраны «всасывается» в микропипетку, сопротивление между этим участком и окружающей мембраной возрастает от $100 \cdot 10^6$ Ом (100 МОм) приблизительно до $60 \cdot 10^9$ Ом (60 ГОм). Б. Непрерывная запись активности мембраны до и после «подсасывания». Короткие отклонения кривой книзу соответствуют открытию одиночных каналов под влиянием ацетилхолина, подаваемого через микропипетку. В. Непрерывная запись активности мембраны до и после «подсасывания» при большей скорости развертки. (Hamill et al., 1981.)

нами. Однако недавно было обнаружено, что потенциалзависимые каналы некоторых клеток чувствительны к медиаторам. В качестве примера можно привести изящные опыты К. Данлэп (K. Dunlap) и Дж. Фишбаха (G. Fischbach), осуществленные в Гарвардском университете. В этих опытах производилась внутриклеточная запись от культивируемых диссеминированных клеток спинального ганглия цыпленка. Эти клетки характеризуются длительным потенциалом действия, передний фронт которого обусловлен натриевым током, а более поздние компоненты — кальциевым. Посредством внеклеточных микропипеток на поверхность нейронов наносились различные медиаторы. Как видно из рис. 7.10, многие из этих медиаторов (серотонин, гамма-аминомасляная кислота и норадреналин) вызывали укорочение медленного кальциевого компонента потенциала действия. Другие вещества, например дофамин или различные пептиды, не оказывали подобного эффекта.

Клетки такого рода не обладают дендритами, и на их телах нет синапсов. В то же время на аксонных окончаниях этих клеток в спинном мозге обнаружены синапсы, образованные различными типами волокон (так называемые аксо-аксонные

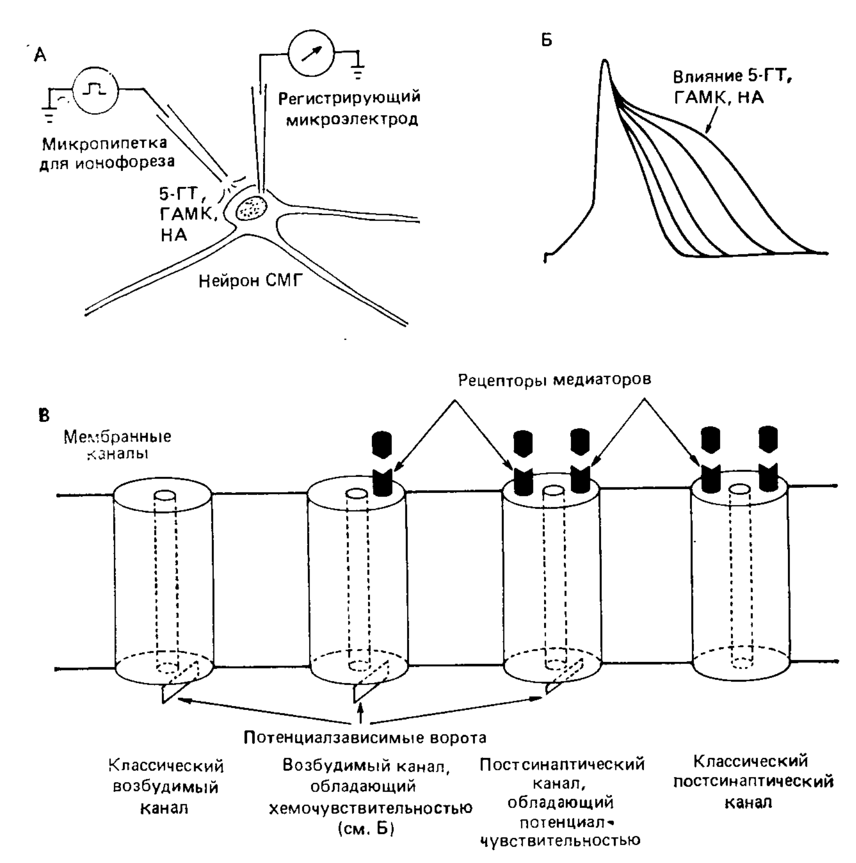


Рис. 7.10. А. Схема экспериментальной установки, позволяющей исследовать одиночные клетки культуры спинномозгового ганглия цыпленка методом внутриклеточной записи и ионофореза медиаторов. Б. Влияние различных веществ на потенциал действия исследуемых клеток; нанесение некоторых соединений путем ионофореза приводит к укорочению потенциала действия. В. Упрощенные модели различных типов потенциалчувствительных и хемочувствительных (т. е. чувствительных к медиаторам) каналов. (Dunlap, Fischbach, 1978.)

синапсы). Полагают, что в подобных синапсах выделяется один из медиаторов, укорачивающих кальциевый компонент потенциала действия. В результате уменьшается количество медиатора, с помощью которого осуществляется передача с волокон задних корешков на мотонейроны и другие клетки спинного мозга. Этот механизм, ограничивающий поступление возбуждающей импульсации к мотонейронам, называется пресинаптическим торможением. Полагают, что аналогичный механизм лежит в основе пластических изменений синаптической передачи, обусловливающих процессы научения у аплизий (см. гл. 30).

Из таких экспериментов становится ясно, что в определенных участках нейрона каналы, ответственные за потенциал действия, могут обладать рецепторами для медиаторов. Возбуждение этих рецепторов приводит к изменению свойств каналов. Обнаружено также, что во многих случаях синаптические потенциалы, возникающие в ответ на действие медиатора, зависят от уровня мембранного потенциала покоя. Все эти взаимоотношения представлены в виде схемы на рис. 7.10В. Слева показан классический потенциалзависимый канал, ответственный за генерацию потенциала действия, а справа — типичный постсинаптический канал, обладающий лишь рецепторами для медиатора. Между этими двумя крайними вариантами представлены каналы, обладающие и теми и другими свойствами. Очевидно, что наличие таких каналов позволяет нервной системе гораздо более гибко — в зависимости от функционального состояния организма и уровня активности нейронных сетей — модифицировать ритм импульсации, с одной стороны, и интегрировать синаптические влияния — с другой. Об этом необходимо помнить при изучении свойств синапсов (гл. 8 и 9).

Проведение потенциала действия

Мы убедились в том, что во время потенциала действия внутрь клетки входит положительный ток, создаваемый ионами Na^+ или Ca^+. Какова дальнейшая судьба этого тока? Для того чтобы цепь была замкнута, он должен выходить через мембрану наружу (рис. 7.11). Поскольку выход тока через тот же участок, где он вошел, невозможен, он распространяется вдоль волокна и выходит из последнего в области наименьшего сопротивления. Расстояние, на которое распространится этот ток по волокну, определяется соотношением между сопротивлением цитоплазмы и сопротивлением мембраны. Чем выше сопротивление мембраны (или чем ниже сопротивление цитоплазмы), тем дальше распространится ток.

Распространение электрического тока, зависящее от постоянного сопротивления и емкости мембраны, называется *электротоном*. Это явление было впервые изучено в конце XIX века. Так как к этому времени для связи на дальние расстояния стали использовать телефонные электрические кабели, к электротоническому проведению по нервам стали применять уравнения, сходные с уравнениями, описывающими распространение электричества по таким кабелям. В связи с этим электротонические свойства нервных клеток стали называть *кабельными*.

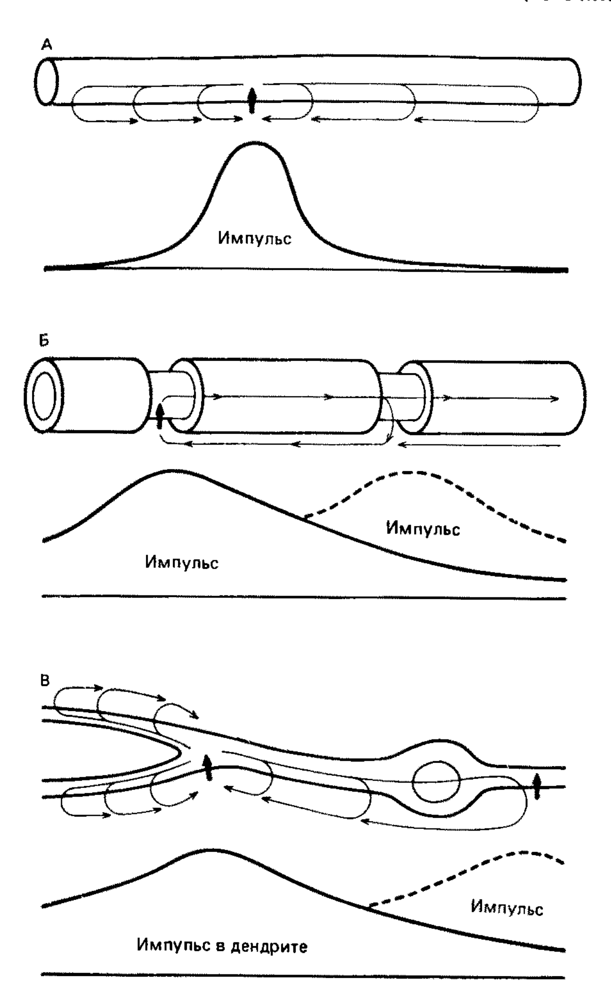


Рис. 7.11. Механизмы проведения нервного импульса. А. Непрерывное проведение в немиелинизированном волокне. Б. Сальтаторное («скачкообразное») проведение от одного перехвата Ранвье к другому в миелинизированном аксоне. В. Скачкообразное проведение от одного «активного участка» к другому в дендрите. На всех схемах приведено пространственное распределение потенциалов в участке волокна в определенный момент времени.

Электротоническое распространение потенциалов и его важнейшую роль в интегративных функциях дендритов мы будем рассматривать в следующей главе. Здесь же отметим лишь, что при возникновении в каком-либо участке клетки потенциала действия к соседним участкам мембраны текут электротонические, или *местные*, токи. Под действием этих токов деполяризация, возникающая в момент потенциала действия, распространяется на соседние участки; когда потенциал этих участков достигает критического уровня, в них возникает импульс. Так происходит распространение возбуждения по волокну, от диаметра которого зависит скорость этого распространения: при прочих равных условиях эта скорость тем выше, чем больше диаметр волокна. Таким образом, местные токи распространяются *пассивно*, а нервный импульс *проводится активно*.

Такое распространение нервного импульса от одного участка мембраны к другому наблюдают в немиелинизированных нервных волокнах. У беспозвоночных животных такие волокна бывают весьма крупными (например, гигантский аксон кальмара). У позвоночных же немиелинизированные волокна принадлежат к наиболее мелким: их диаметр колеблется от нескольких микронов до 0,2 мкм.

Миелинизированные волокна (см. выше) покрыты многослойной оболочкой, периодически прерывающейся (так называемые перехваты Ранвье). Именно в этих перехватах генерируются нервные импульсы: плотность натриевых каналов здесь достигает 12000 на 1 мкм^2 (см. табл. 7.1). Ни в каких других отделах нервной системы столь высокой плотности каналов не обнаружено. Напротив, в участках, покрытых слоями миелина, потенциалзависимых каналов мало, и поэтому в участках между перехватами возможно лишь электротоническое распространение (рис. 7.11Б). Такое распространение весьма эффективно, так как вследствие высокого сопротивления и низкой емкости миелиновой оболочки ток проводится вдоль волокна на далекие расстояния без утечки через мембрану. Благодаря этому нервный импульс как бы перепрыгивает от одного перехвата к другому; подобное проведение получило название *сальтаторного*. Сальтаторное проведение представляет собой весьма эффективный механизм, благодаря которому достигается максимальная скорость проведения при минимальной площади активной мембраны, минимальном диаметре волокна и наименьшей интенсивности метаболических процессов. Такой способ проведения преобладает у позвоночных, обеспечивая высокую скорость проведения между центрами по большому числу каналов.

Особая разновидность сальтаторного проведения выявлена в дендритах некоторых нейронов. В определенных местах дендритного дерева имеются области с возбудимой мембраной — «активные участки» (рис. 7.11В). Эти участки отделены от места возникновения импульсов в теле и аксоне нервной клетки невозбудимой (пассивной) дендритной мембраной. Полагают, что такие участки служат средством усиления синаптического притока к дендритам, повышая тем самым влияние отдаленных областей дендрита на генерирующий импульсы участок,

расположенный на теле клетки или вблизи него. Как уже отмечалось, потенциал действия возникает в активных участках благодаря наличию в них натриевых каналов; в других же областях дендритов, по-видимому, расположены более медленно проводящие кальциевые каналы. Потенциалы действия, возникающие в дендритах, могут играть роль не только в проведении сигнала, но также в других функциях дендритов, в частности в интеграции синаптических влияний и регуляции выхода сигналов по пресинаптическим дендритам (см. следующую главу).

Значение потенциала действия

До недавнего времени полагали, что единственная функция нервного импульса состоит в быстром проведении сигналов по аксонам на большие расстояния. Важная роль этой функции состоит в том, что сила раздражения *кодируется* в нейронах путем изменения частоты импульсации. Информация, закодированная в нервных импульсах, передается на другие нейроны через синапсы, образуемые нервными окончаниями. Ни в коей мере не умаляя важности этой функции потенциала действия, мы хотели бы подчеркнуть, что возбудимость может влиять и на другие процессы жизнедеятельности нервных клеток.

В начале этой главы мы отметили, что возбудимость представляет собой широко распространенное свойство клеток. Теперь нам хотелось бы вернуться к этому положению. Некоторые функции импульсов, обнаруженные в растительных и животных клетках, приведены в табл. 7.3. Такие функции, как

Таблица 7.3. Роль возбудимости в жизнедеятельности клеток (Shepherd, 1981)

Развитие клеток:
оплодотворение
клеточное деление
морфогенез
Перенос ионов через мембраны
Биолюминесценция
Секреция:
гормонов
продуктов экзокринных желез
медиаторов
Движение:
ресничек
сосудов
мышц
Передача информации в нервной системе:
проведение импульса
прочие функции

биолюминесценция или оплодотворение, очевидно, имеют значение лишь для некоторых типов ненервных клеток. Однако некоторые «добавочные» функции импульсов могут быть важны и для нейронов. К таким функциям относится возможная роль возбудимости в клеточном делении и морфогенезе, переносе ионов через мембраны, регуляции трансмембранного переноса различных веществ или движениях нервных отростков, лежащих в основе пластичности.

Возбудимость имеет значение не только для этих общих клеточных процессов. Как мы уже отмечали, она может оказывать длительное влияние на частоту импульсации, участвует в сложных интегративных процессах в дендритах и регуляции сигналов, проходящих по пресинаптическим дендритам. По-видимому, многие подобные механизмы играют большую роль в мелких отростках и окончаниях, поскольку даже незначительные изменения проводимости в таких образованиях способны оказывать существенное влияние на мембранный потенциал, внутриклеточную концентрацию ионов и связанные с этим процессы метаболизма.

Таким образом, роль возбудимости в деятельности нейронов, по-видимому, неоднозначна. Возбудимость важна для многих общих процессов, протекающих в других клетках. С этих позиций нервный импульс следует рассматривать как проявление общебиологических свойств, присущих клетке вообще. В следующей главе мы рассмотрим, в частности, взаимодействия между нейронами, не связанные с нервными импульсами, и при этом мы сможем еще раз убедиться в том, что процессы, присущие нейрону, понятны с позиций единства биологии клетки.

Литература

Adams D. J., Smith S. J., Thompson S. H. (1980). Ionic currents in molluscan soma, Ann. Rev. Neurosci., 3, 141—168.
Byrne J. H. (1980). Analysis of ionic conductance mechanisms in motor cells mediating inking behavior in *Aplysia californica*, J. Neurophysiol., 43, 630—650.
Dunlap K., Fischbach G. D. (1978). Neurotransmitters decrease the calcium component of sensory neurone action potentials, Nature, 276, 837—839.
Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. (1981). Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, Pflug. Arch., 391, 85—100.
Hille B. (1977). Ionic basis of resting potentials and action potentials. In: Cellular Biology of Neurons, Vol. 1, Sect. I, Handbook of Physiology, The Nervous System (ed. by E. R. Kandel), Washington, D. S., Am. Physiological Soc., p. 111.
Hille B. (1981). Excitability and ionic channels. In: Siegel G. J., Albers R. W., Agranoff B. W., Katzman R., 1981. Basic Neurochemistry, Boston, Little Brown, pp. 95—106.

Hodgkin A. L., Huxley A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol., 117, 500—544.

Hodgkin A. L., Katz B. (1949). The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axons of the squid, J. Physiol., 108, 37—77.

Hubbard J. I., Llinas R., Quastel D. M. J., 1969. Electrophysiological Analysis of Synaptic Transmission, Baltimore, William and Wilkins.

Kandel E. R., 1976. Cellular Basis of Behavior, San Francisco, Freeman.

Mueller P., 1979. The mechanism of electrical excitation in lipid bilayers and cell membranes. In: The Neurosciences, Fourth Study Program (ed. by F. O. Schmitt and F. G. Worden), Cambridge, Mass., MIT Press, pp. 641—658.

Shepherd G. M., 1981. The nerve impulse and the nature of nervous function. In: Neurones Without Impulses (ed. by A. Roberts and B. M. H. Bush), Cambridge, Cambridge University Press, pp. 1—27.

Stevens C. F., 1980. Ionic channels in neuromembranes: methods for studying their properties. In: Molluscan Nerve Cells: from Biophysics to Behavior (ed. by J. Koester and J. H. Byrne), Cold Spring Harbor, pp. 11—31.

Thompson S. H., Aldrich R. W., 1980. Membrane potassium channels. In: The Cell Surface and Neuronal Function (ed. by C. W. Cotman, G. Poste and G. L. Nicolson), New York, Elsevier/North-Holland, pp. 49—85.

Рекомендуемая дополнительная литература

Hagiwara S., Byerly L. (1981). Calcium channel, Ann. Rev. Neurosci., 4, 69—125.

Katz B., 1966. Nerve, Muscle and Synapse, New York, McGraw-Hill.

Liddell E. G. T., 1960. The Discovery of Reflexes, Oxford, Oxford University Press.

8

Синаптические потенциалы

В начале нынешнего века прочно укоренились представления о синапсах. В работах Кахала было показано, что нервные клетки (нейроны) представляют собой отдельные структурные единицы. Связь между нейронами осуществляется, по словам Кахала, благодаря соприкосновению, а не в результате непрерывности. В своей концепции о синапсах Шеррингтон конкретизировал представления о соприкосновении. В исследованиях, посвященных проведению возбуждения по спинномозговым рефлекторным дугам, этот ученый получил также данные, позволяющие судить о некоторых физиологических свойствах синапсов. Рефлекторные ответы были различными по силе и в них проявлялась суммация (без рефрактерности); эти ответы могли быть не только возбудительными, но и тормозными, и часто их длительность значительно превосходила длительность раздражения. Эти особенности рефлекторных ответов совершенно очевидно отличаются от свойств нервных импульсов.

Возникло предположение, что особенности рефлекторных реакций обусловлены передачей возбуждения через синапсы, образованные на мотонейронах и интернейронах спинного мозга. Однако в то время у физиологов не было методов, позволяющих изучать синапсы непосредственно. Первые исследования в этой области были осуществлены лишь в 1940 г.; в этих исследованиях использовалась внеклеточная регистрация активности нервно-мышечных соединений и симпатических ганглиев позвоночных. Лишь после того как в 1950-х годах были созданы микроэлектроды и соответствующее электронное оборудование, физиологи смогли непосредственно исследовать синапсы.

Первые работы с внутриклеточным отведением от синапсов были выполнены на нервно-мышечном соединении (B. Katz) и мотонейронах (J. Eccles). В дальнейшем были изучены и многие другие нейроны и образуемые ими синапсы. В целом деятельность любых синапсов соответствует общей схеме (см. гл. 5), согласно которой активность в пресинаптическом образовании вызывает реакцию постсинаптической структуры. Эта реакция обычно проявляется в виде кратковременного из-

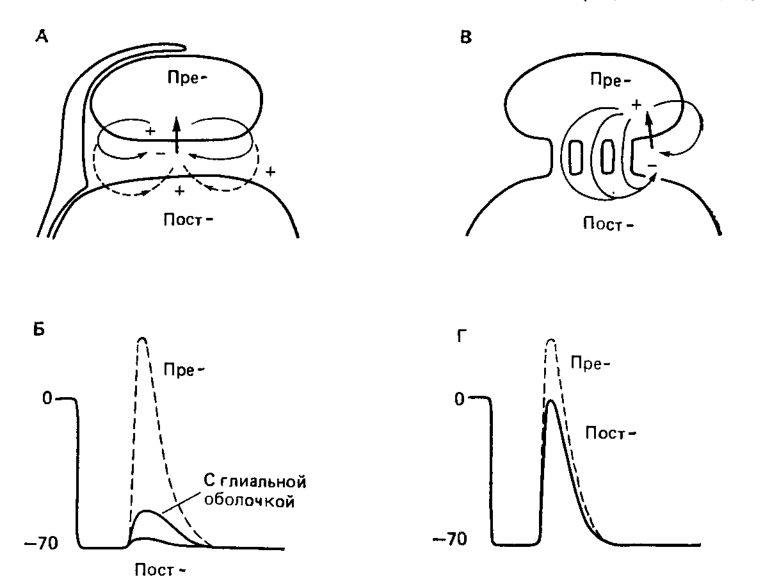


Рис. 8.1. Виды электрических взаимодействий. **А.** Взаимодействия посредством электрических полей между двумя смежными мембранами. **Б.** Типичные кривые пресинаптического и постсинаптического потенциалов, возникающих при взаимодействии типа **А. В.** Распространение тока через щелевой контакт (электрический синапс) **Г.** Типичные кривые потенциалов, характерных для взаимодействия типа В. Обратите внимание, что в случае В передача осуществляется значительно эффективнее, чем в случае Г.

менения мембранного потенциала, названного *постсинаптическим* (или просто *синаптическим*) потенциалом.

Таким образом, исследование деятельности синапсов тесно связано с изучением механизмов возникновения синаптических потенциалов. Сначала мы рассмотрим изученные к настоящему времени синаптические механизмы, а затем попытаемся соотнести эту информацию с данными о структуре нервной клетки и ее способности генерировать импульсы, для того чтобы понять, каким образом синаптические потенциалы обусловливают интегративную деятельность нейрона.

Электрические поля

Простейший механизм, приводящий к изменению мембранного потенциала, — прохождение тока от соседней клетки. Рассмотрим схему на рис. 8.1А. В верхней из двух изображенных клеток существует активный участок, через который проникает входящий ток (например, обусловленный входом ионов Na^+). Поскольку для прохождения тока необходима замкнутая цепь, в соседних участках мембраны будет возникать выходящий

ток. Будем считать, что цепь тока может замыкаться либо через межклеточную среду, обладающую низким сопротивлением (сплошные стрелки), либо через мембрану соседней клетки, сопротивление которой велико (прерывистые стрелки). Естественно, что ток «выберет» цепь с низким сопротивлением; однако частично он пройдет и через мембрану нижней клетки. Если участки входа и выхода тока находятся на достаточном расстоянии, то через каждый из этих участков будет проходить определенный ток и мы сможем зарегистрировать здесь незначительные изменения мембранного потенциала.

Записи, характерные для подобного взаимодействия, приведены на рис. 8.1Б. Такой механизм мало эффективен, однако существует несколько способов его усиления. Один из таких способов — это тесное прилегание нескольких активных волокон (например, в случаях, когда немиелинизированные волокна проходят рядом друг с другом). Возможно, подобные взаимодействия осуществляются в обонятельных нервах и параллельных волокнах мозжечка. Крупные клеточные популяции коры головного мозга, обладающие синхронной активностью, генерируют токи, вполне достаточные для того, чтобы их можно было зарегистрировать в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Не исключено, что в этом участвуют межклеточные взаимодействия (в частности, между дендритами), осуществляемые электрическими полями. Ток, проходящий через внеклеточную среду, может быть ограничен благодаря глиальной оболочке; тем самым увеличивается доля тока, проходящего через мембрану соседней клетки. Такой механизм был показан для соединения одного из пресинаптических волокон с маутнеровскими клетками у низших позвоночных (см. гл. 20).

Подобные способы передачи сигналов выгодно отличаются тем, что не требуют дополнительных затрат энергии. К недостаткам же их относится слабость и диффузность взаимодействий, а также их неспецифический характер (если только нет специальных структур). Кроме того, изменения потенциала в постсинаптической клетке жестко связаны с активностью пресинаптического образования.

Электрические синапсы

Эффективное электрическое взаимодействие между клетками достигается благодаря высокопроводящим («низкоомным») соединениям — так называемым щелевым контактам (см. гл. 5). В области таких контактов между двумя нейронами расположены межклеточные каналы с очень низким сопротивлением электрическому току. Кроме того, благодаря таким каналам не происходит потерь в результате утечки через внеклеточную

среду. Вследствие этого изменения потенциала в пресинаптическом окончании могут передаваться на постсинаптическую структуру с весьма небольшими потерями (рис. 8.1В и Г). Именно эта особенность служит главным отличительным признаком, позволяющим распознавать в эксперименте электрические синапсы. Это впервые обнаружили Эд. Фершпен (Furshpan) и Д. Поттер (Potter) в 1959 г. при исследовании синапса между двумя нервными волокнами абдоминального ганглия речного рака. Этот синапс, образованный латеральным гигантским волокном на двигательном гигантском волокне, участвует в осуществлении быстрых резких движений хвоста, относящихся к защитным рефлексам (см. гл. 20). Рис. 8.2 показывает, что потенциал действия передается с пресинаптического волокна на постсинаптическое с небольшими потерями (А), тогда как передача в обратном направлении резко затруднена (Б). Такая способность к одностороннему проведению тока называется *выпрямлением*.

Электрические синапсы и их морфологический субстрат — щелевые контакты — были обнаружены между нейронами в самых различных отделах нервной системы беспозвоночных и низших позвоночных животных.

В стволе мозга млекопитающих были найдены три области с электрическими синапсами. Все они приведены на рис. 8.3. В мезенцефальном ядре тройничного нерва электрические синапсы образуются между телами соседних клеток, а также между телами и начальными сегментами аксонов (А). В вестибулярном ядре Дейтерса такие синапсы образуются между телами клеток и окончаниями аксона. Потенциал действия, возникающий в одной из клеток, через короткий латентный период вызывает деполяризацию в соседней клетке; ток, приводящий к этой деполяризации, проходит через окончания аксона (рис. 8.3Б). В нижней оливе электрические синапсы образуются между шипиками дендритов. На этих шипиках имеются и химические синапсы; полагают, что активация последних приводит к шунтированию электрических синапсов и разобщению клеток (этот гипотетичный механизм представлен на рис. 8.3В и Г).

Основные свойства электрических синапсов вытекают из самой природы этих прямых контактов. Проведение возбуждения в таких синапсах осуществляется быстро, с небольшой задержкой или практически без задержки. В этих синапсах ток возможен в обоих направлениях, однако иногда сопротивление в одном из направлений выше, чем в другом (выпрямляющий эффект). Электрические синапсы позволяют синхронизировать активность групп нейронов. Кроме того, они дают возможность получать постоянные, стереотипные реакции при многократных

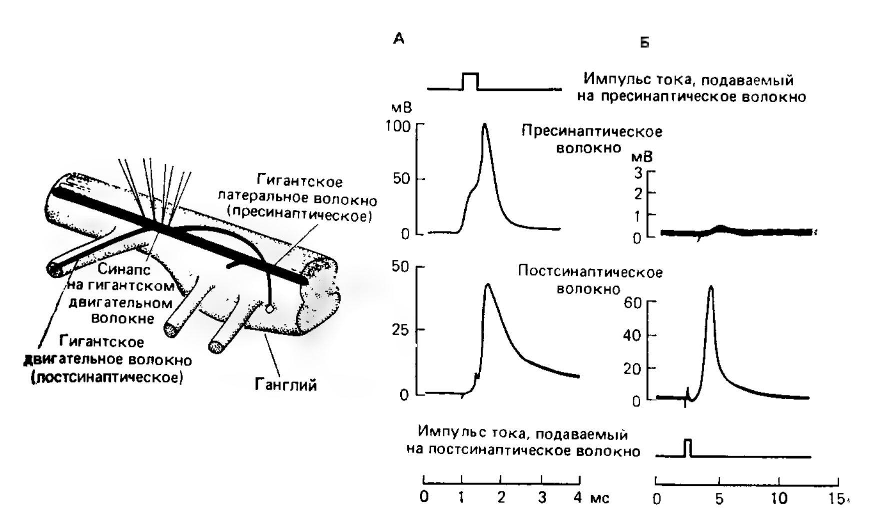


Рис. 8.2. Передача возбуждения в электрическом синапсе речного рака. **А.** Потенциалы эффективно проводятся от латерального гигантского волокна к гигантскому моторному волокну. **Б.** В обратном направлении они не распространяются (явление выпрямления). (Furshpan, Potter, 1959, in: Kuffler, Nicholls, 1976.)

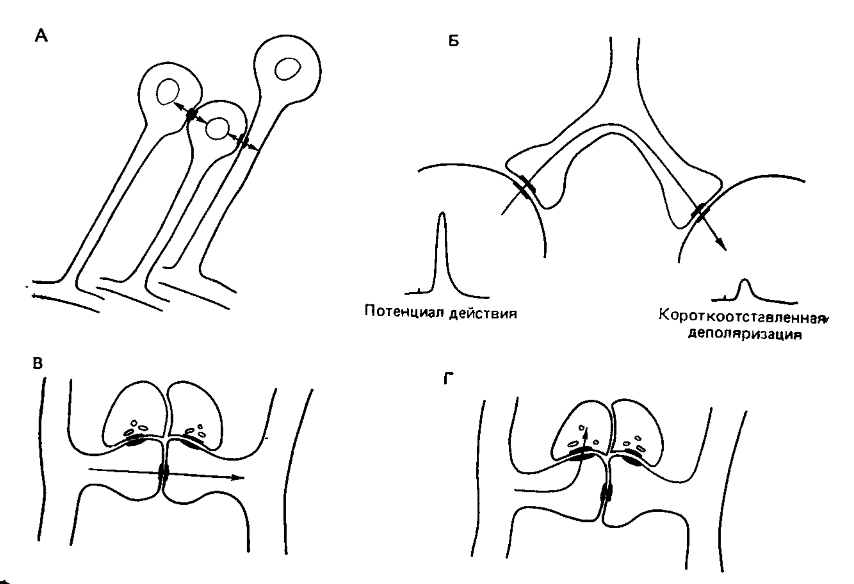


Рис. 8.3. Три типа электрических синапсов в головном мозге млекопитающего. **А.** Мезенцефальное ядро тройничного нерва (Barer, Zlinas, 1971). **Б.** Вестибулярное ядро Дейтерса (Korn et al., 1973). **В и Г.** Ядро нижней оливы продолговатого мозга (Zlinas, 1974).

воздействиях, так как они в меньшей степени, чем химические синапсы, подвержены метаболическим и прочим влияниям. Однако это не означает, что активность электрических синапсов не зависит от процессов, протекающих в цитоплазме. В опытах на клетках слюнных желез было показано, что увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} блокирует переход низкомолекулярного вещества флуоресцеина через щелевые контакты. Этот разобщающий эффект может быть обусловлен тем, что одновременно с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} снижается pH клетки. В опытах с применением метода замораживания — скалывания были получены данные, свидетельствующие о том, что разобщение в области щелевых контактов связано с перестройкой определенных частиц, находящихся в мембране. Неизвестно, модулируется ли электрическое сопряжение между нервными клетками с помощью такого же механизма. Щелевые контакты участвуют не только в проведении электрических сигналов, но и в обеспечении других форм межклеточных взаимодействий и организации многоклеточных ансамблей (см. гл. 5).

Химические синапсы

Химические синапсы — это преобладающий тип синапсов в мозге млекопитающих. В таких синапсах взаимодействие между нейронами осуществляется с помощью медиатора — вещества, выделяющегося из пресинаптического окончания и действующего на постсинаптическую структуру. Ответ последней, как уже отмечалось, называется *синаптическим потенциалом*.

Синаптические потенциалы могут быть либо деполяризующими, либо гиперполяризующими (рис. 8.4). Рассмотрим сначала деполяризующие синаптические потенциалы. Из рис. 8.4А видно, что такие потенциалы обусловлены суммарным *входящим* током положительных зарядов. Такой ток может возникать в результате сравнительно неспецифического повышения проницаемости для Na^+, K^+ и, возможно, других ионов, например Ca^{2+}. В мембране как бы временно возникает шунт. В результате мембранный потенциал смещается по направлению к равновесному потенциалу, примерно равному 0; фактически же величина потенциала зависит от того, какие ионы перемещаются и каково соотношение проницаемостей для этих ионов.

Механизмы синаптических потенциалов мы рассмотрим более подробно в дальнейшем. Здесь же мы лишь отметим, что перемещения различных ионов происходят одновременно и их интенсивность зависит от количества медиатора, выделившегося из пресинаптического окончания. Таким образом, синаптические потенциалы представляют собой градуальные реакции, и этим

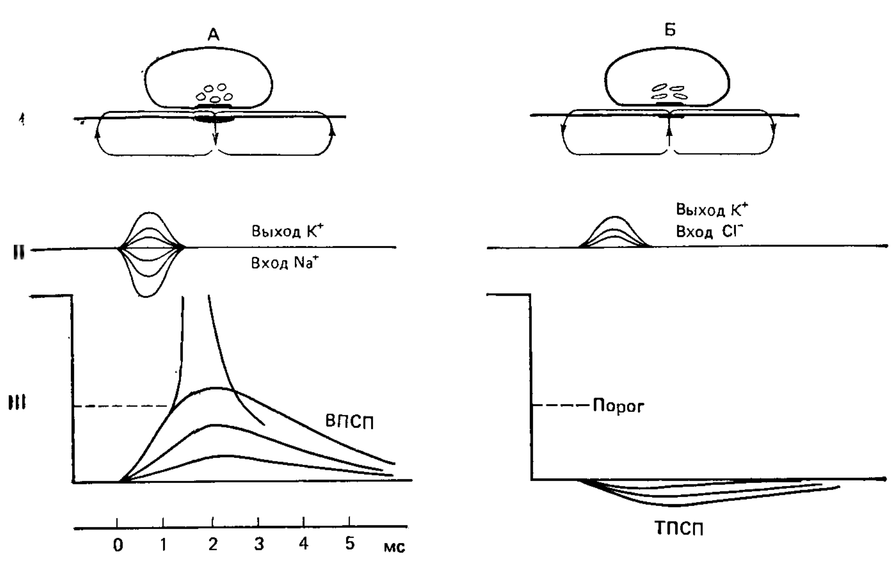


Рис. 8.4. Основные типы процессов, происходящих в химических синапсах. I. Схемы пресинаптической и постсинаптической структур: стрелками изображены направления суммарного тока положительных зарядов при возникновении деполяризации (А) и гиперполяризации (Б). II. Развитие ионных токов во времени; видно, что трансмембранные потоки различных ионов происходят одновременно, а не последовательно, как во время потенциала действия. III. Типичные кривые постсинаптических потенциалов — ВПСП (А) и ТПСП (Б).

они отличаются от потенциала действия, подчиняющегося закону «все или ничего». Значит, постсинаптическую мембрану нельзя назвать «активной» в том смысле, в котором этот термин применим к участкам мембраны, генерирующим потенциалы действия. Следует помнить, что эти два типа мембран существенно различны.

Деполяризующие синапсы небходимы для генерации нервных импульсов, и поэтому потенциалы, возникающие в таких синапсах, были названы *возбуждающими постсинаптическими потенциалами* (ВПСП). Этот термин принадлежит пионерам в области микроэлектродных исследований мотонейронов — Экклсу и его сотрудникам. В дальнейшем мы убедимся в том, что терминологию следует несколько уточнить в свете современных данных о синапсах на неимпульсирующих нейронах.

Синаптический потенциал второго типа схематически изображен на рис. 8.4Б. В данном случае под влиянием медиатора открываются каналы, обусловливающие суммарный *выходящий* ток положительных зарядов. Равновесный потенциал для этого ионного тока выше, чем потенциал покоя; он варьирует

в пределах от —80 до —90 мВ. Ток может быть связан с открытием каналов либо для выхода катионов (K^+), либо для входа анионов (Cl^-), либо для тех и других ионов одновременно. Эти ионные потоки приводят к удержанию мембранного потенциала на уровне покоя или к некоторой гиперполяризации мембраны. Такие синаптические потенциалы, как и ВПСП, представляют собой градуальные реакции. Поскольку эти потенциалы препятствуют деполяризации мембраны и, следовательно, генерации нервных импульсов, их называют *тормозными постсинаптическими потенциалами* (ТПСП).

Здесь необходимо вновь вернуться к вопросам терминологии. Понятия «возбуждающий» и «тормозный» были первоначально введены для обозначения процессов, способствующих или препятствующих генерации нервных импульсов. Однако в дальнейшем мы увидим, что некоторые нейроны не генерируют потенциалов действия. В таких нейронах не происходит преобразования синаптических потенциалов в импульсы; напротив, потенциалы этих нейронов либо прямо, либо путем электротонического распространения активируют или подавляют местные синаптические процессы. Как можно применить нашу терминологию в подобных случаях? Оказывается, существует одна удивительно постоянная закономерность: во всех известных нам случаях выделение медиатора происходит только в результате деполяризации мембраны. В той мере, в которой эта закономерность универсальна, мы можем несколько расширить нашу терминологию: ВПСП является возбуждающим потенциалом, поскольку он способствует генерации импульса и (или) высвобождению медиатора; напротив, ТПСП является тормозным потенциалом, поскольку он препятствует этим процессам.

Интеграция синаптических влияний

«Борьба» синаптических входов за управление мембранным потенциалом в различных частях нейрона осуществляется главным образом путем взаимодействия между возбуждающими и тормозными синаптическими влияниями. Изучение этого взаимодействия лежит в основе понимания функции синаптических связей. Эта идея была впервые высказана Шеррингтоном; вслед за ним взаимодействие между различными синаптическими входами нейрона стали называть *интеграцией синаптических влияний.*

Элементарной моделью интеграции синаптических влияний, весьма удобной для понимания некоторых принципов этой интеграции, служит взаимодействие между одиночными ВПСП и ТПСП. Представим себе, что рядом с возбуждающим си-

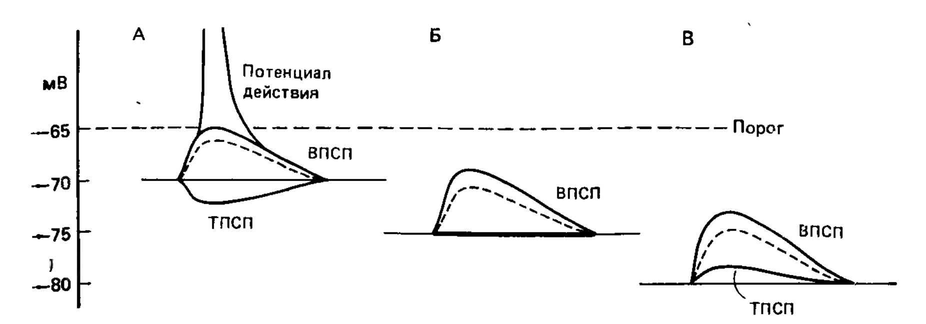


Рис. 8.5. Интеграция ВПСП и ТПСП при различных уровнях мембраниого потенциала. Видно, что при любом значении потенциала покоя ТПСП вызывает такие изменения ионных проницаемостей, при которых величина ВПСП уменьшается; в то же время полярность ТПСП может изменяться в зависимости от соотношения между мембраиным потенциалом, с одной стороны, и E_K и E_{Cl} — с другой.

напсом на нейроне расположен тормозный; активация этих синапсов приводит к генерации соответственно ВПСП и ТПСП (рис. 8.5А). Предположим, что оба синапса возбуждаются одновременно. Под влиянием ТПСП величина ВПСП уменьшается; иными словами, мембранный потенциал в меньшей степени приближается к пороговому уровню, чем при одиночном ВПСП (разд. 8.5А). Прерывистой линией изображено результирующее изменение потенциала, характеристики которого определяются интеграцией обоих синаптических потенциалов. В настоящее время широко распространена точка зрения, согласно которой интеграция синаптических влияний заключается в простом алгебраическом сложении противоположных синаптических потенциалов: «мембранный потенциал равен деполяризации плюс гиперполяризации». Однако такие простые взаимоотношения наблюдаются не всегда. Так, если потенциал покоя равен равновесному потенциалу для ТПСП (рис. 8.5Б), последний не регистрируется, однако величина возникающего одновременно с ним ВПСП снижается. Это обусловлено шунтирующим влиянием каналов, ответственных за тормозный потенциал. Если же потенциал покоя еще выше (рис. 8.5В), то ТПСП превращается в деполяризующий потенциал (мембранный потенциал стремится к равновесному потенциалу для ТПСП). Однако даже в этом случае амплитуда ВПСП уменьшается, так как увеличивается проницаемость каналов тормозного потенциала. Таким образом, тормозное действие состоит не столько в гиперполяризации мембраны, сколько в увеличении проницаемости для ионов, равновесный потенциал которых достаточно высок; при этом мембранный потенциал приближается к этому равновесному потенциалу.

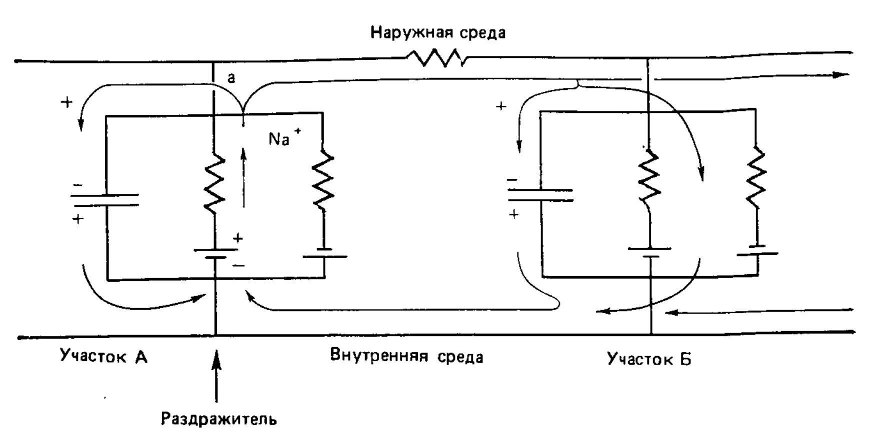


Рис. 8.6. Эквивалентная электрическая схема участка мембраны и ионных токов, обусловливающих деполяризацию. Под действием раздражителя (будь то ВПСП, приложенный извне ток или локальный ответ) возникает входящий ток положительно заряженных ионов Na+. Из точки (а) ток может протекать в двух направлениях: либо во внеклеточную среду (при этом деполяризуется мембранный конденсатор), либо вдоль волокна (это приведет к деполяризации мембранного конденсатора в соседнем участке). Таким образом, к деполяризации мембраны приводит как вход ионов, так и выходящий ток, перезаряжающий мембрану. Поскольку цепь должна быть замкнута, ток протекает и через внеклеточную среду.

Итак, степень деполяризации или гиперполяризации мембраны зависит от «противоборства» между ионными проводимостями и токами, активируемыми при ВПСП и ТПСП. Кроме того, необходимо учитывать геометрические взаимоотношения между возбуждающими и тормозными синапсами, расположенными в различных участках дендритов, а также особенности электротонического распространения тока по этим дендритам. Таким образом, интеграция синаптических влияний обусловлена сложным взаимодействием между различными ионными каналами, а также геометрией нейрона (см. ниже).

Ионные токи

Сейчас нам нужно более подробно остановиться на взаимоотношениях между изменениями проницаемости для какого-либо иона и соответствующими сдвигами потенциала. В качестве примера рассмотрим кратковременное увеличение натриевой проницаемости (рис. 8.6). При этом Na+ будет входить в клетку через активированные каналы в участке А. В аналоговой электрической цепи соответствующий ток достигнет некоего «узла разветвления» внутри волокна, и в дальнейшем он может распространяться в двух направлениях. Часть тока направится к внутренней «обкладке мембранного конденсатора»; в результате на этой обкладке будут накапливаться положительные заряды (мембрана деполяризуется). Другая часть тока проходит вдоль нервного волокна к соседнему участку мембраны (Б), и в дальнейшем этот ток может идти в трех направлениях: на обкладку мембранного конденсатора, через мембранное сопротивление или дальше вдоль волокна. В конечном счете весь ток должен пересечь мембрану и пройти вдоль наружной поверхности клетки к отрицательному полюсу «натриевого элемента».

Студентов часто затрудняют два вопроса, ответить на которые нам поможет внимательное изучение электрической цепи, изображенной на рис. 8.6, и проходящих по ней токов. Первый из этих вопросов следующий: каким образом и входящий, и выходящий токи могут приводить к деполяризации мембраны? Из приведенной на рисунке схемы видно, что как входящий ток в возбужденном участке, так и выходящий ток в соседнем участке приводят к накоплению положительных зарядов на внутренней обкладке мембранного конденсатора. С аналогичных позиций объясняются и взаимоотношения между противоположно направленными токами и гиперполяризацией.

Второй вопрос касается временны́х отношений между токами, проходящими через мембрану, и изменениями мембранного потенциала. Сдвиги потенциала несколько запаздывают по сравнению с изменениями тока, поскольку заряды временно накапливаются на обкладках мембранного конденсатора. Величина этого запаздывания зависит от постоянной времени мембраны (τ_m), равной произведению емкости мембраны (C_m) на ее сопротивление (R_m): $\tau = R \cdot C$. Соотношение между быстрым трансмембранным синаптическим током и более медленным изменением синаптического потенциала приведено на рис. 8.4. В случае если мембранная проводимость либо не изменяется, либо изменяется очень медленно, имеет место равновесное состояние, при котором емкость превращается в открытую цепь и ее влиянием можно пренебречь. Распространение тока от одной области мембраны к другой в этом случае зависит только от сопротивления различных участков цепи.

Эти взаимоотношения между мембранным током и потенциалом обусловливают многие электрофизиологические свойства нервных клеток. Так, с помощью схемы, приведенной на рис. 8.6, можно объяснить генерацию потенциала действия, ток и его распространение посредством местных токов (см. гл. 7). Электротонические свойства нервных клеток лежат и в основе запаздывания в развитии потенциалов и затухания потенциалов. Из схемы, приведенной на рис. 8.6, видно также, что в любом участке нервной клетки могут осуществляться два

типа взаимодействия: во-первых, с другими отделами той же клетки (путем электротонического или импульсного распространения потенциалов); во-вторых, с соседними клетками посредством синаптических связей.

Синаптические процессы, обусловленные понижением ионной проницаемости

Передача возбуждения в нервно-мышечном соединении и во многих синапсах ЦНС связана с кратковременным повышением проницаемости постсинаптической мембраны. Однако в недавних исследованиях на нейронах симпатических ганглиев, рецепторах сетчатки и некоторых нервных клетках беспозвоночных было показано, что в ряде синапсов может действовать обратный механизм — снижение проницаемости. Рассмотрим вкратце такие синапсы.

Мы уже знаем о том, что поток ионов через мембрану зависит от двух факторов: проницаемости для этих ионов и их электрохимического градиента. Если мы искусственно сдвигаем мембранный потенциал к равновесному потенциалу для данного иона, то электрохимический градиент снижается. Когда мембранный потенциал становится равным равновесному, ток ионов прекращается, а при дальнейшем смещении мембранного потенциала направление этого тока меняется на противоположное. Пример подобного опыта приведен на рис. 8.7А. Представленные на данном рисунке кривые соответствуют синаптическим потенциалам, обусловленным увеличением проницаемости для натрия, при различных уровнях фиксированного потенциала. Стрелками указано направление и относительная величина натриевого тока. Поскольку знак синаптического потенциала меняется, когда мембранный потенциал превосходит равновесный, последний называют также *потенциалом реверсии.*

Теперь обратимся к примеру, приведенному на рис. 8.7Б. Представленные здесь потенциалы отличаются от тех, которые мы только что рассмотрели, в двух отношениях. Во-первых, в состоянии покоя проницаемость мембраны для натрия увеличена. Вследствие этого наблюдается значительный деполяризующий вход Na^+ в клетку, и мембранный потенциал покоя понижен; в нашем примере он составляет —40 мВ (прерывистая линия). Во-вторых, при активации синапса наблюдается *уменьшение* проницаемости для натрия. При этом мембранный потенциал сдвигается в сторону равновесного потенциала для других потенциалобразующих ионов (т. е. K^+ и Cl^-). В результате синаптический потенциал будет *гиперполяризующим.* По мере смещения мембранного потенциала к равновесному потенциалу

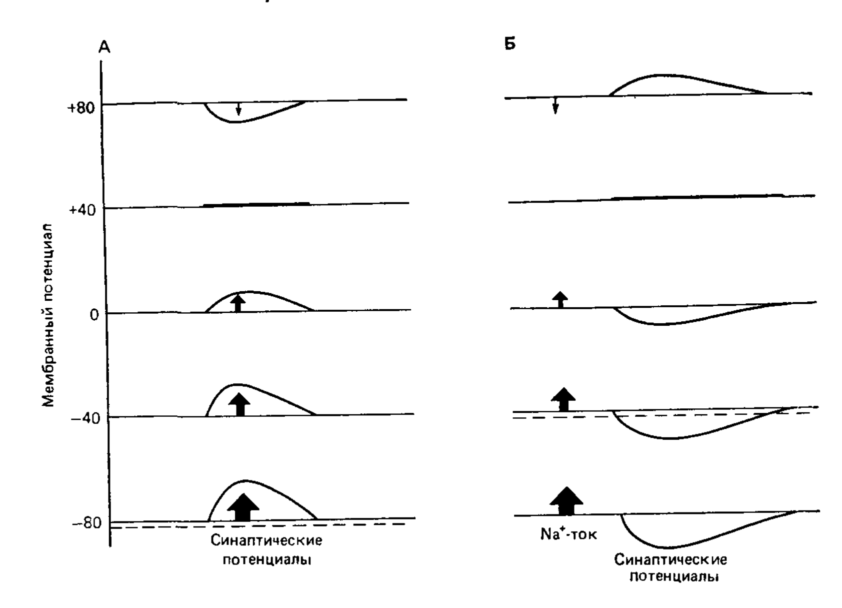


Рис. 8.7. Постсинаптические потенциалы, обусловленные повышением (А) и снижением (Б) проводимости, при фиксации мембранного потенциала на различных уровнях. Стрелки соответствуют направлению и величине тока Na^+. Прерывистые линии — потенциалы покоя.

для Na^+ величина синаптического потенциала будет уменьшаться, а затем, когда мембранный потенциал превысит равновесный, знак синаптического потенциала изменится. Однако полярность этого потенциала в обоих случаях будет противоположной по сравнению с примером, приведенном на рис. 8.7А.

В некоторых клетках (например, в нейронах симпатических ганглиев) подобные гиперполяризующие потенциалы играют роль ТПСП. В других случаях (например, клетки сетчатки) роль этих потенциалов неясна. Синапсы, функция которых связана со снижением ионной проницаемости, обладают рядом особенностей. В этих синапсах гиперполяризация возникает в результате избирательного снижения проницаемости для ионов, поток которых сопровождается деполяризацией мембраны. Снижение проницаемости приводит к увеличению сопротивления мембраны; при этом постоянная времени мембраны возрастает, и в результате изменения синаптических потенциалов во времени происходят медленнее. С точки зрения интеграции синаптических влияний важно, что подобные ТПСП не приводят к шунтированию тока (об этом шунтировании мы упоминали при обсуждении рис. 8.5).

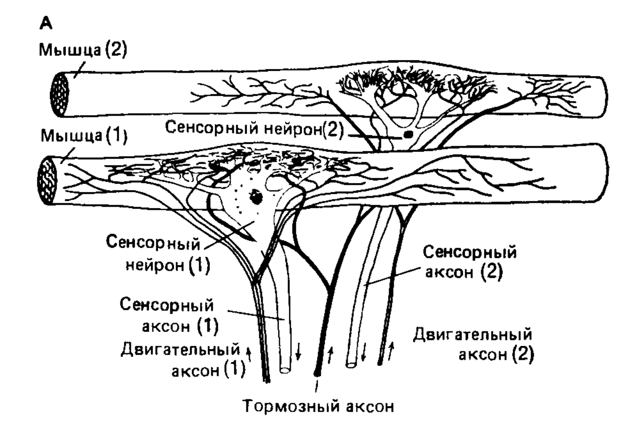
Можно предположить, что если при снижении проницаемости для натрия может возникать гиперполяризация, уменьшение проницаемости для калия может приводить к деполяризации. Действительно, природа не упустила такую возможность; в настоящее время обнаружены медленные ВПСП, возникающие вследствие уменьшения проницаемости для калия (см. гл. 19).

Интегративная функция нервной клетки

Теперь можно задать вопрос: каким же образом информация, закодированная в градуальных потенциалах синаптических «входов» нейрона, передается через тело нейрона и в конечном счете к другим нервным клеткам? Для того чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим активность хорошо изученной нервной клетки — рецептора растяжения рака. Первым внутриклеточным электрофизиологическим исследованием на этом препарате были классические опыты, которые проводились в 1950-х годах в Университете Джонса Гопкинса (St. Kuffler, C. Eyzaguirre). Для нас препарат рецептора растяжения рака будет удобной моделью, позволяющей объединить все те свойства, которые мы уже рассмотрели.

Рецептор растяжения рака схематически показан на рис. 8.8А. Эта клетка имеет несколько крупных дендритов, оканчивающихся в пределах мышцы мелкими ветвями. При растяжении мышцы (рис. 8.8Б) в дендритах возникает деполяризация, величина которой пропорциональна степени растяжения. Эта деполяризация обусловлена увеличением проницаемости для Na^+ (а также, возможно, и для других ионов); в результате мембранный потенциал смещается в направлении равновесного потенциала, примерно равного 0. Этот сдвиг потенциала называется *рецепторным потенциалом*; видно, что по своим свойствам он сходен с ВПСП. Механизмы преобразования энергии раздражителя и другие особенности рецепторов будут рассматриваться в главах 11 и 14.

При помощи электрода, введенного в тело такой нервной клетки, можно зарегистрировать как рецепторный потенциал, так и вызванный им разряд импульсов (рис. 8.8Б). В данном случае (как и в других опытах с внутриклеточной записью) электрод расположен в определенной области нервной клетки, и нам необходимо знать, в каких участках этой клетки возникает тот или иной тип электрической активности. Рецепторные потенциалы генерируются в окончаниях дендритов, расположенных на расстоянии 100—300 мкм от тела нейрона. Поскольку распространение тока от дендритов к телу и аксону в соответствии с кабельными свойствами дендритов сопровождается утечкой тока, наша запись будет лишь приближенно отражать ис-



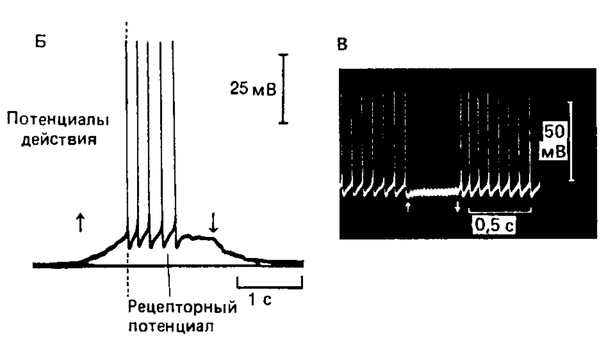


Рис. 8.8. А. Рецептор растяжения речного рака. Изображены мышечные волокна, тормозный аксон и двигательные волокна, идущие к мышцам (Burkhardt, in: Aidley, 1978). Б. Возбуждение рецептора при растяжении мышцы (начало и конец растяжения отмечены стрелками). Запись произведена при помощи микроэлектрода, введенного в тело чувствительного нейрона (2). Распределение потенциалов в этом нейроне в момент времени, которому соответствует прерывистая линия, приведено на рис. 8.9. (Eyzaguirre, Kuffler, in: Aidley, 1978.) В. Подавление активности рецептора при раздражении тормозного аксона (начало и конец раздражения отмечены стрелками) (Kuffler, Eyzaguirre, 1955).

тинный рецепторный потенциал. Однако где же возникают потенциалы действия — в дендритах, в теле нервной клетки или в аксоне? Ch. Edwards и D. Ottoson, работавшие в лаборатории Куффлера (Kuffler), в 1957 г. в изящном опыте показали, что, как ни странно, потенциалы действия возникают в аксоне на достаточно далеком расстоянии от тела клетки. Наконец, необходимо учитывать также, что к рецепторам растяжения подходят тормозные волокна, образующие синапсы на дендритах этих клеток. Раздражение тормозных волокон сопровождается возникновением ТПСП (см. рис. 8.8В). Каким же образом осущест-

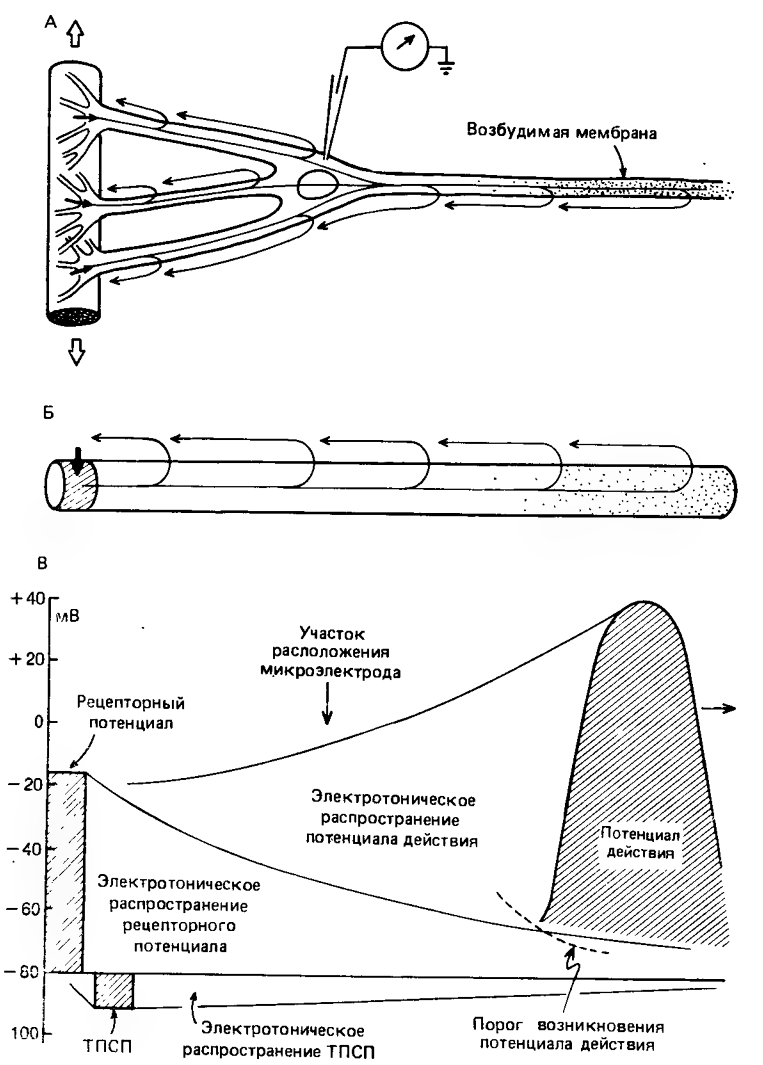


Рис. 8.9. Схема распространения электрической активности в рецепторе растяжения. Подробнее см. в тексте.

вляется взаимодействие всех этих видов активности в нервной клетке?

Для ответа на этот вопрос попробуем логически проанализировать пространственное распределение потенциалов в нервной клетке в какой-либо момент времени, соответствующий ее разряду (на рис. 8.8Б — прерывистая линия). В этом анализе мы будем опираться на схемы, представленные на рис. 8.9,

а также использовать методы W. Rall (Национальные институты здоровья) — исследователя, разработавшего многие современные методы описания распространения электрической активности в дендритах.

Сначала, исходя из размеров изучаемой нами клетки (рис. 8.9А), построим простую модель в виде эквивалентного цилиндра, обладающего теми же кабельными свойствами, что и сама клетка (Б). Затем вопроизведем пространственное распределение различных потенциалов в этом цилиндре (В). *Рецепторный потенциал*, как мы уже говорили, возникает в тонких ветвях дендритов, и в дальнейшем электротонически распространяется по клетке (см. рисунок). Потенциал действия генерируется в аксоне, проводится по аксону в центростремительном направлении и одновременно электротонически распространяется по телу клетки и ее дендритам. Что же касается ТПСП, то, как видно из рисунка, этот потенциал, возникающий в дистальных ветвях дендритов, тоже распространяется электротонически.

Таким образом, последовательность событий при возбуждении рецептора растяжения следующая: стимул ⟶ возникновение рецепторного потенциала в окончаниях ⟶ электротоническое распространение рецепторного потенциала через дендриты и тело клетки к аксону ⟶ генерация потенциала действия в аксоне в результате его деполяризации до порогового уровня ⟶ проведение потенциала действия по аксону (в ортодромном направлении) и его электротоническое распространение в тело и дендриты рецепторной клетки (в антидромном направлении). ТПСП, возникающий при реакции на растяжение, препятствует возникновению потенциала действия, вызывая смещение мембранного потенциала по направлению к равновесному потенциалу для ТПСП (гиперполяризацию).

У студентов обычно возникает ряд вопросов. Попробуем дать на них ответ.

Вопрос 1. Странно устроена нервная клетка. Как же потенциалы могут так далеко распространяться? *Ответ.* В главе 7 мы отмечали, что электротоническое распространение зависит только от трех факторов: сопротивления цитоплазмы, сопротивления клеточной мембраны и диаметра дендрита или аксона. Изменения двух из этих факторов — сопротивления мембраны и диаметра волокна — служат основными механизмами регуляции эффективности электротонического распространения. *Чем выше сопротивление мембраны,* тем меньше трансмембранная утечка тока и тем эффективнее распространяются рецепторные и синаптические потенциалы (а также, как мы уже отмечали, местные токи, идущие впереди потенциала действия). *Чем больше диаметр* того или иного клеточного образования, тем легче

ток распространяется через внутреннюю среду (цитоплазму) клетки. Нейроны — рецепторы растяжения представляют собой достаточно крупные клетки с относительно *высоким* сопротивлением мембраны; благодаря этому электротоническое распространение потенциала в этих клетках весьма эффективно.

Характеристики электротонического распространения в различных нейронах существенно варьируют. Во многих нервных клетках такое распространение осуществляется на достаточно далекие расстояния в пределах дендритов; тем самым создаются условия для интеграции многих синаптических влияний. В других же случаях электротоническое распространение тока ограничено. В качестве примера можно привести тонкие «ножки» некоторых дендритных шипиков, а также очень тонкие отростки, соединяющие между собой части клеток. Возможно, во всех этих случаях местная электрическая активность как бы изолируется от общей активности остальных участков клетки, в результате чего отдельные части нейрона могут выступать в роли автономных или полуавтономных функциональных единиц.

Вопрос 2. Является ли электротонический потенциал активным или пассивным? *Ответ.* Как уже говорилось, электротоническое распространение потенциалов — это *пассивное* распространение вдоль нервного волокна, все электрические свойства которого при этом не изменяются (т. е. остаются такими же, как в покое). Строго говоря, «активным» следует называть лишь потенциал действия, обусловленный регенеративным механизмом. Когда изменяется потенциал какого-либо участка мембраны (будь то в результате рецепторного или синаптического потенциала либо потенциала действия), от этого участка к соседним областям ток распространяется электротонически, стремясь уравновесить распределение зарядов. Физиологическое значение функциональной организации нейрона заключается, в частности, в том, чтобы разграничить участки возникновения синаптических потенциалов и потенциалов действия и в то же время дать им возможность взаимодействовать при помощи пассивного электротонического распространения.

Вопрос 3. Не совсем ясно, регистрируется ли при помощи электрода, введенного в тело клетки, истинный рецепторный потенциал и потенциал действия или нет? *Ответ.* Строго говоря, при помощи этого электрода записываются лишь потенциалы, возникающие в результате *электротонического распространения* рецепторных потенциалов и потенциалов действия. Для того чтобы непосредственно зарегистрировать рецепторный потенциал, необходимо ввести кончик микроэлектрода туда, где этот потенциал возникает, например в концевой участок дендрита. В этом случае мы бы наблюдали очень большую деполяризацию

(см. схему). Амплитуда потенциалов действия при микроэлектродном отведении от тела клетки также меньше, чем величина этих потенциалов в аксоне (см., например, кривые на рис. 8.8; видно, что амплитуда потенциала действия снижена). Это служит еще одним доказательством того, что любой способ регистрации отражает преимущественно явления, происходящие вблизи электрода, и позволяет получить лишь частичное представление о том, что происходит в нейроне.

Вопрос 4. «Я думал, что в нервной системе действует универсальный закон — торможение возникает в области тела нейрона. Почему же тормозные процессы происходят в дендритах?» *Ответ.* Этот закон, как и многие другие, пришлось пересмотреть. Действительно, тормозные синапсы часто бывают расположены на телах нейронов и даже начальных сегментах их аксонов. Полагают, что это позволяет очень эффективно влиять на процесс генерации потенциала действия в этих участках. Однако в исследованиях на рецепторе растяжения было обнаружено, что тормозные синапсы могут оказывать существенное влияние, будучи расположены рядом с возбуждающими синапсами. При таком расположении создаются наиболее благоприятные условия для шунтирования возбуждающих токов через каналы, открывающиеся при активации тормозных синапсов. ТПСП в данном случае подавляет рецепторный потенциал в месте его возникновения, а не потенциал действия. В различных отделах нервной системы эти два типа торможения сочетаются в самых разных комбинациях. Возможно, это связано с тем, что для обработки каждой отдельной разновидности информации необходимы особые способы взаимодействия возбуждения и торможения.

На примере таких вопросов и ответов хорошо видно, как модельная клетка (в данном случае рецептор растяжения) может помочь пониманию фундаментальных механизмов, участвующих в интегративной деятельности нейронов. Для более глубокого изучения этих механизмов можно исследовать другие типы нейронов. Так, мотонейроны спинного мозга млекопитающих во многом сходны с рецепторами растяжения (потенциал действия мотонейронов, например, также возникает в начальном сегменте аксона), однако между этими клетками имеются и различия (в частности, у мотонейронов иначе обеспечивается синаптическое торможение; рис. 8.10А). Если же сравнить мотонейроны млекопитающих с мотонейронами насекомых (рис. 8.10Б), то видно, что строение этих клеток резко различается. Тело клетки в мотонейроне насекомых как бы отведено в сторону и не участвует в передаче нервных сигналов. Интеграция синаптических потенциалов, возникающих в дендритах этих нейронов, происходит на аксоне; потенциалы действия за-

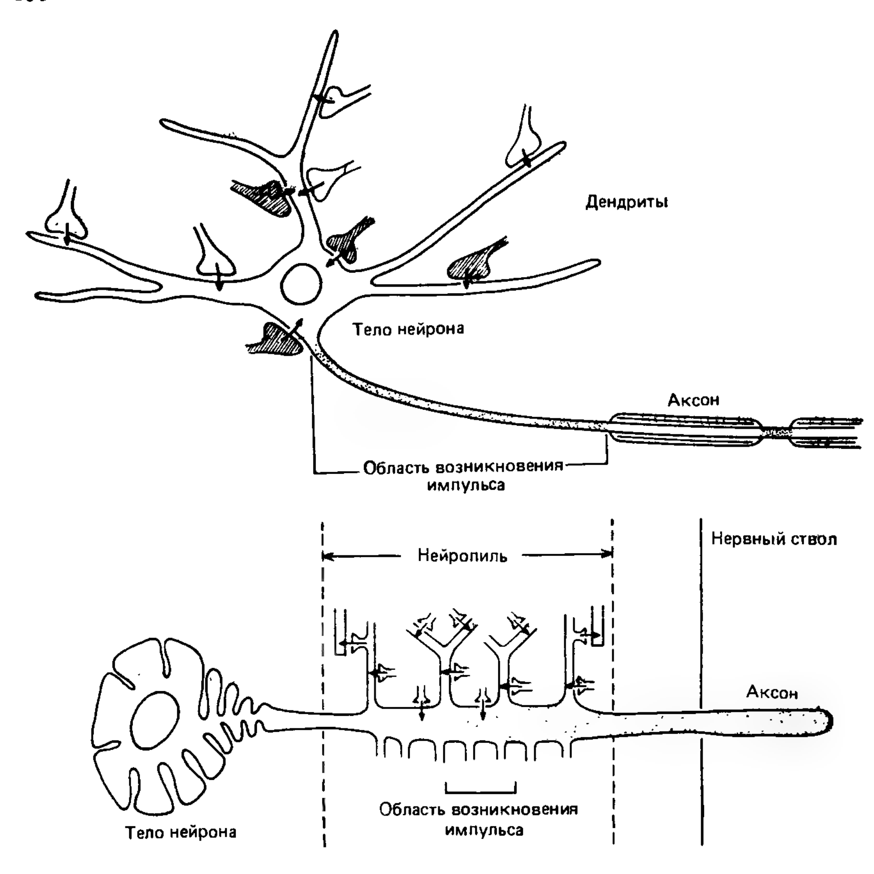


Рис. 8.10. А. Схема мотонейрона спинного мозга кошки. Виды взаимоотношения между возбуждающими (изображены светлым) и тормозными (заштрихованы) синапсами, а также между этими синапсами и участком генерации потенциала действия. Б. Схема мотонейрона разгибателя конечности саранчи. Данный мотонейрон расположен в метаторакальном ганглии. (Gwilliam, Burrows, 1980.)

рождаются в особой зоне генерации импульсов и проводятся по аксону к мышцам. Возможно, синаптические потенциалы дендритов обеспечивают также передачу сигналов с этих отростков на соседние волокна. Из схемы, приведенной на рис. 8.10, видно, что значительный обмен информацией может происходить в нейроне благодаря синаптическим потенциалам в дендро-дендритных связях (см. ниже). Кроме того, эта схема дает хорошее представление о функциональной дифференцировке мембраны одного и того же нейрона на синаптические, невозбудимые и возбудимые отделы.

Неимпульсирующие нейроны

Рецепторы растяжения и мотонейроны позвоночных — это «типичные» модельные нейроны: они обладают аксонами, генерируют импульсы и имеют чисто постсинаптические дендриты. Согласно классической точке зрения, таковы все нервные клетки. Однако, начиная с данных, полученных в 1966 г. при изучении сетчатки и обонятельной луковицы позвоночных, стали накапливаться факты о том, что не все нейроны соответствуют этой простой модели.

Одним из наиболее изученных примеров могут служить клетки сетчатки позвоночных. В фоторецепторе в ответ на световое воздействие возникают медленные гиперполяризующие потенциалы, обусловленные снижением натриевой проницаемости и сдвигом мембранного потенциала в сторону равновесного потенциала для K^+. В нормальных условиях в фоторецепторах сетчатки генерируются только потенциалы такого рода (рис. 8.11). Эти медленные потенциалы обеспечивают передачу информации о световом воздействии — возможно, путем торможения секреции медиатора из окончаний фоторецепторов на других нейронах сетчатки. Поскольку фоторецепторы представляют собой клетки с очень короткими отростками, потенциалы в них могут достаточно эффективно распространяться электротоническим путем, и импульсов в этих клетках нет. Сигналы с фоторецепторов передаются на биполярные и горизонтальные клетки; в этих нейронах тоже возникают исключительно градуальные потенциалы. Роль всех этих клеток в обработке зрительной информации мы рассмотрим в главе 17.

Интересно, что, хотя импульсы в фоторецепторах в нормальных условиях не возникают, их мембрана обладает возбудимостью. Это было показано в опытах с обработкой сетчатки блокатором калиевого тока тетраэтиламмонием. При этом в фоторецепторах была зарегистрирована импульсная активность (рис. 8.11). Такие импульсы устранялись при воздействии кобальта; значит, они были обусловлены током Ca^{2+}. Очевидно, в нормальных условиях входящий ток Ca^{2+} уравновешивается или подавляется выходящим током K^+; в результате возбудимость мембраны не может проявиться. Это еще раз свидетельствует в пользу того, что возбудимость представляет собой широко распространенное свойство биологических мембран, проявляющееся лишь в определенных условиях (см. гл. 7).

Вторая группа фактов, заставившая нас пересмотреть общепринятые представления о функциональной организации нейрона, была получена на клетках обонятельной луковицы позвоночных. Релейные нейроны обонятельных луковиц (митральные клетки) образуют реципрокные дендро-дендритные си-

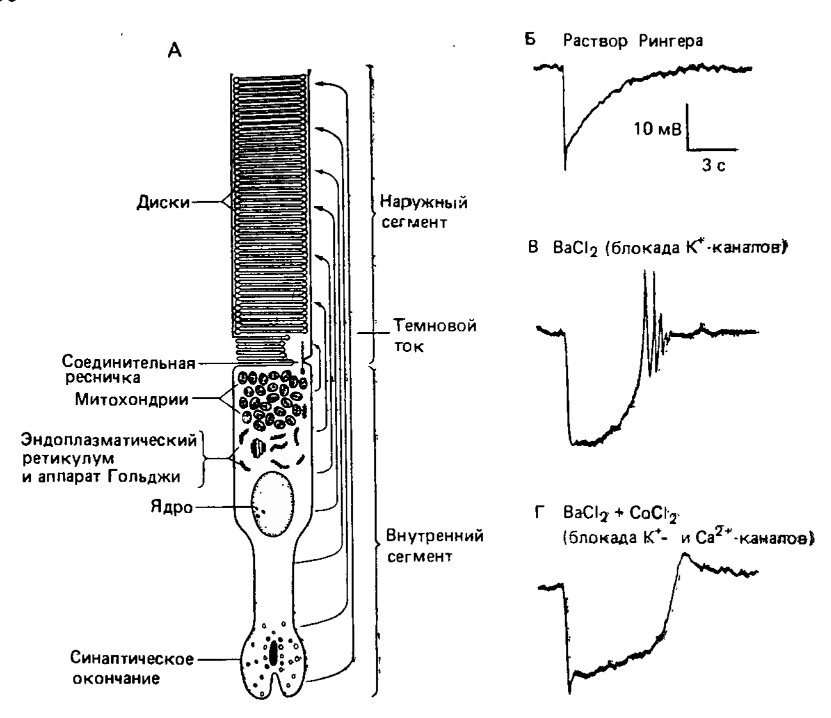


Рис. 8.11. Опыты, доказывающие наличие возбудимости у фоторецепторов позвоночных (обычно в этих клетках возникают только местные потенциалы). **А.** Схема палочки сетчатки жабы (Fain цит. по Roberst, Bush, 1981). **Б.** Потенциалы исследуемой клетки в нормальном растворе Рингера. **В.** При добавлении в раствор $BaCl_2$ — вещества, блокирующего калиевые каналы, — были выявлены регенеративные потенциалы действия. **Г.** Добавление $CoCl_2$, блокирующего кальциевые каналы, приводит к подавлению потенциалов действия. (Fain et al., 1978.)

напсы с интернейронами (клетками-зернами) (см. рис. 8.12 и гл. 5). Благодаря такой синаптической организации поступление информации в клетки-зерна и передача этой информации на соседние нейроны может осуществляться только с помощью синаптических потенциалов в дендритах этих клеток; импульсная передача в данном случае не нужна. Электрофизиологические исследования в сочетании с компьютерным моделированием позволили предположить, что шипики дендритов клеток-зерен играют роль полуавтономных структур, обладающих входом и выходом. Связь митральных клеток с клетками-зернами свидетельствует о том, что релейные нейроны, обладающие длинными аксонами и способностью к выработке импульсов, могут одновременно иметь местные синаптические «выходы» на дендритах. Благодаря подобным «пресинаптическим дендритам»

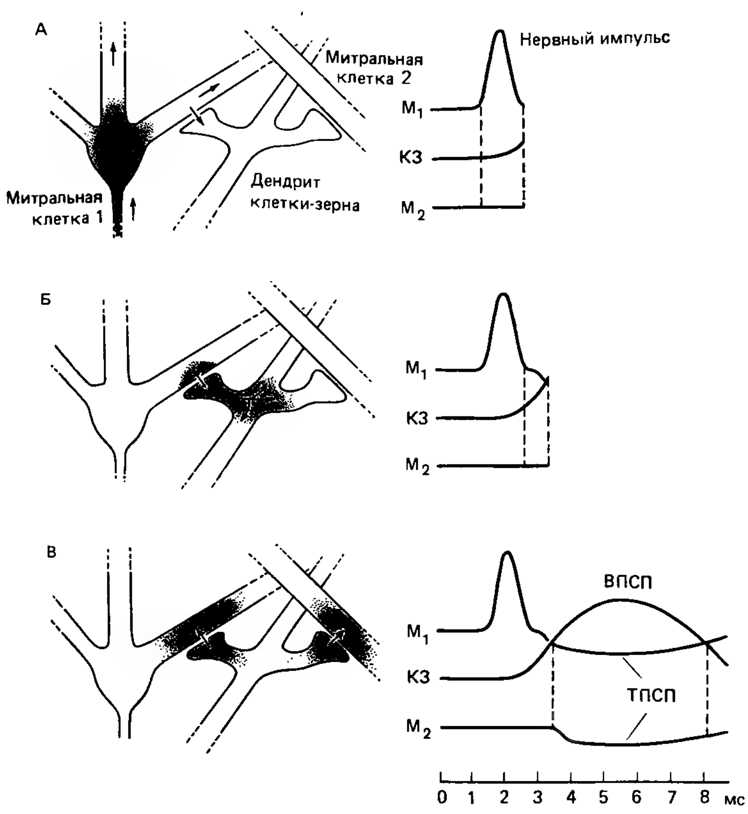


Рис. 8.12. Схема местных взаимодействий при помощи дендро-дендритных синапсов между митральными клетками и клетками-зернами в обонятельной луковице позвоночного. **А.** В митральной клетке (1) возникает потенциал действия. **Б.** В шипике дендрита клетки-зерна генерируется ВПСП. **В.** Возбуждение шипика приводит к развитию ТПСП в обеих митральных клетках (M1 и M2). (Shepherd, 1978.)

митральные клетки дополнительно участвуют в локальной обработке информации (см. также гл. 5 и 12).

Было обнаружено, что многие нейроны беспозвоночных обладают такими же свойствами, как и клетки сетчатки и обонятельных луковиц. Одним из первых объектов, на котором удалось это показать, был особый рецептор растяжения краба: в ответ на растяжение в нем возникали лишь градуальные потенциалы (подробнее см. в гл. 14). Другие примеры — некоторые типы интернейронов центральных ганглиев насекомых. Эти нервные клетки регулируют деятельность мононейронов, обеспечивающих координированные движения конечностей (см. рис. 8.10Б, а также гл. 21). На рис. 8.13 изображен подобный неимпульсирующий интернейрон. Нервные клетки можно выявлять путем

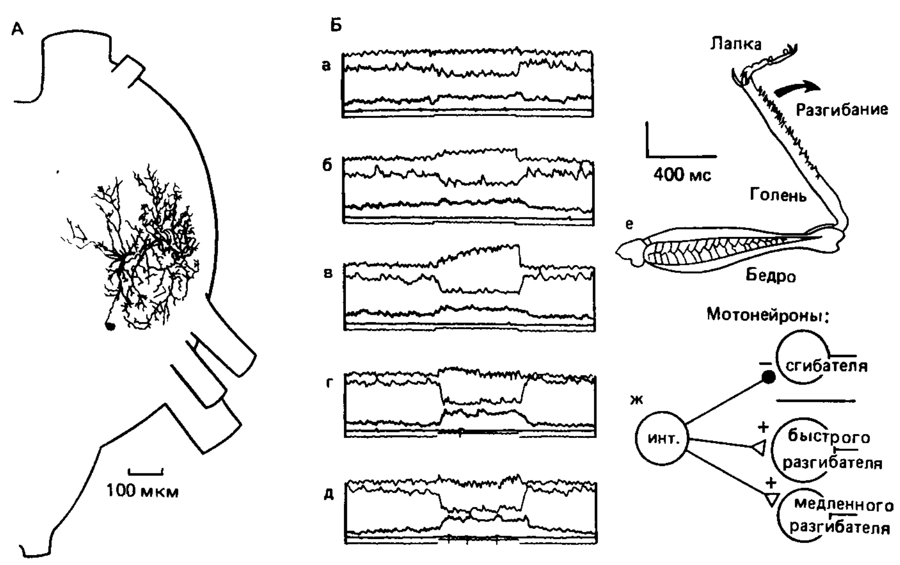


Рис. 8.13. Неимпульсирующие интернейроны в метаторакальном ганглии саранчи. **А.** Интернейрон, выявленный методом окраски кобальтом (Siegel, Burrows, 1979). **Б.** Одновременная внутриклеточная запись активности интернейрона (верхняя кривая) и двух мотонейронов мышц конечностей: сгибателя (средняя кривая) и разгибателя (нижняя кривая) (при этом использовался иной препарат в отличие от показанного на рис. 8.13А). Подача постепенно нарастающего от *а* до *д* тока через внутриклеточный микроэлектрод, введенный в интернейрон, приводит к градуальной деполяризации этого нейрона. Интернейрон образует синапсы на обоих исследуемых мотонейронах, в результате чего деполяризация приводит к гиперполяризации мотонейрона сгибателя и деполяризации мотонейрона разгибателя. При этом конечность разгибается (*е*). Синаптические связи между всеми этими нейронами приведены на рис. 8.13. (Burrows, 1978.)

введения в них и последующего осаждения ионов кобальта с интенсификацией осадка серебром (А). Тело нейрона расположено на данном рисунке внизу слева; видно, что аксона у данной клетки нет, а дендриты широко ветвятся, причем площадь их ветвления охватывает обширные участки ганглия. Такой метод обработки позволяет выявить нервные клетки «во всей их красе»; легко понять, что должен был испытать Кахал, когда почти 100 лет назад он увидел в световой микроскоп подобные картины. Дендриты данного нейрона образуют как входные, так и выходные синаптические связи с дендритами других интернейронов и мотонейронов. На рис. 8.13Б в качестве примера представлены некоторые межнейронные взаимодействия, осуществляемые через эти синапсы. Деполяризация интернейрона, вызванная длительным воздействием тока (верхняя кривая), приводит к градуальному синаптическому возбуждению мотонейрона разгибателя конечности (нижняя кривая) и торможению мотонейрона сгибателя (средняя кривая). Этот интернейрон ответствен за разгибание конечностей (е); межнейронные связи, обусловливающие этот двигательный акт, показаны в нижней правой части рисунка (ж). Как установили М. Burrows и его сотрудники из Кембриджа, активность мотонейронов мышц конечностей регулируется обширной сетью интернейронов — как импульсирующих, так и неимпульсирующих.

Изучение синаптических связей на изолированных препаратах

Каким образом нейробиологи исследуют активность синапсов, входящих в состав сложных локальных сетей? Можно, например, извлечь интактный ганглий беспозвоночного, поместить его в камеру для регистрации, раздражать отдельные входные или выходные пути и регистрировать синаптические потенциалы с помощью внутриклеточных электродов. Благодаря простоте получения препарата, а также крупным размерам нервных клеток ганглий беспозвоночного стал одним из излюбленных объектов исследования электрофизиологов. Что же касается опытов на головном мозге млекопитающих, то они обычно выполнялись на интактных наркотизированных животных. Это влекло за собой ряд проблем, связанных с поддержанием уровня наркоза, подавляющим эффектом анестезирующих препаратов, а также с тем, что при дыхательных движениях и пульсации сосудов электроды не удерживались в клетке. Значительный прогресс в этой области был достигнут в работе Ch. Yamamoto и Н. McIlwain: в своих опытах, проведенных в Лондоне в 1966 г., они сумели изготовить и исследовать в регистрационной камере толстые срезы мозга млекопитающего. С тех пор многие участки мозга, в том числе даже срезы коры больших полушарий человека, полученные при нейрохирургических операциях, были изучены in vitro. Имеются и другие препараты, например ствол мозга млекопитающего, перфузируемый через кровеносные сосуды, или весь головной мозг черепахи, от продолговатого мозга до обонятельных нервов, погруженный в раствор Рингера.

Такие препараты in vitro позволяют исследовать отдельные синапсы и нейронные сети в условиях полной неподвижности объекта и оказывать на них фармакологические воздействия, вводя различные вещества в омывающую среду. Здесь в качестве примера мы кратко опишем один из первых и наиболее изученных препаратов — срез гиппокампа.

Общая схема синаптической организации гиппокампа приведена на рис. 8.14. Видно, что клеточные слои здесь образуют два взаимоперекрывающихся и обращенных друг к другу С-об-

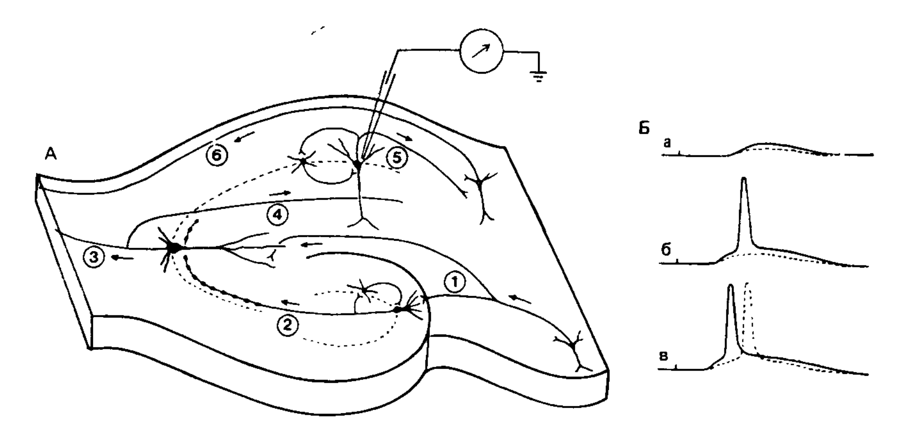


Рис. 8.14. **А.** Нейронные цепи гиппокампа. Изображены те цепи, которые выявляются в срезе гиппокампа, помещеином в камеру для регистрации активности нейронов. Различные звенья цепей (1—6) описаны в тексте. **Б.** Опыты с внутриклеточной регистрацией активности пирамидных клеток, доказывающие пластичность синапсов; *а* — потенциалы, возникающие в ответ на небольшие разряды в радиальных волокнах (4). Прерывистые линии — запись потенциалов до тетанизирующего раздражения радиальных волокон, сплошные — после такого раздражения. *б* и *в* — те же реакции в ответ на более мощные разряды в радиальных волокнах. (Andersen et al., 1977.)

разных скопления. Одно из этих скоплений принадлежит собственно гиппокампу; оно содержит крупные пирамидные нейроны — главные выходные клетки этого отдела. Другое скопление относится к зубчатой фасции, здесь выходными нейронами являются клетки-зерна. Благодаря существованию главных проводящих путей клетки гиппокампа вовлекаются в активность в определенной последовательности. Начальным звеном служит энторинальная кора — область, в которой происходит интеграция информации, поступающей по самым различным сенсорным каналам (осязательным, слуховым, обонятельным и зрительным), а также по волокнам от поясной извилины — компонента лимбической системы (см. гл. 29). Выходные волокна энторинальной коры (1) пересекают («перфорируют») окружающие слои коры и заканчиваются главным образом в зубчатой фасции. Клетки-зерна зубчатой фасции обладают относительно короткими аксонами («мшистые волокна»), идущими к ближайшим пирамидным клеткам гиппокампа (2). Аксоны пирамидных клеток (3) направляются через свод к перегородке и, кроме того, посылают коллатеральные ветви (4) к длинным апикальным дендритам пирамидных клеток других частей гиппокампа. Эти клетки в свою очередь посылают аксоны к ближайшей зоне коры — основанию гиппокампа, или субикулуму (5). Отростки клеток субикулума идут к перегородке через свод (6).

Срезы гиппокампа представляют особый интерес как объект исследования. Дело в том, что этот отдел головного мозга состоит из пластин, каждая из которых содержит всю сеть, изображенную на рис. 8.14. Поместив препарат в камеру под микроскопом, можно подводить стимулирующий электрод к любому из его слоев или путей и регистрировать с помощью внутриклеточных микроэлектродов активность нейронов любого типа. В подобных исследованиях были получены данные, прямо подтверждающие результаты более ранних опытов на интактных животных. Эти данные позволили более глубоко изучить свойства нейронов и активность синапсов. Так, было обнаружено, что в телах пирамидных клеток генерируются натриевые потенциалы действия, а в их дендритах — как медленные кальциевые, так и быстрые натриевые импульсы. Все связи, показанные на рис. 8.14, а также входы, идущие от перегородки, являются возбуждающими. Напротив, интернейроны гиппокампа и зубчатой фасции относятся к тормозным.

В гиппокампе часто могут возникать длительные неконтролируемые разряды. У человека подобные разряды могут вызывать некоторые формы эпилептических припадков. Изучение срезов гиппокампа позволяет вскрыть механизмы, регулирующие равновесие между возбуждающими и тормозными синаптическими влияниями. Это равновесие весьма хрупко, но именно от него зависит разница между нормой и патологией. Полагают, что медиатором в синапсах, образованных перфорирующими волокнами, служит глутамат, а в синапсах тормозных интернейронов — ГАМК. Очевидно, соотношение между этими двумя медиаторами играет решающую роль в нормальной активности гиппокампа. Более подробно мы рассмотрим эти вещества в следующей главе, посвященной медиаторам. Синапсы гиппокампа обладают пластичностью (рис. 8.14); полагают, что это свойство играет важную роль в механизмах памяти (см. гл. 30).

Литература

Aidley D. I., 1978. The Physiology of Excitable Cells, Cambridge, Cambridge University Press.

Andersen P., Sundberg S. H., Sveen O., Wigstrom H. (1977). Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices, Nature, **266**, 736—737.

Baker R., Llinas R. (1971). Electrotonic coupling between neurones in the rat mesencephalic nucleus, J. Physiol., **212**, 45—63.

Burrows M., 1978. Local interneurones and integration in locust ganglia, Verh. Dtsch. Zool. Ges., Gustav Fischer Verlag, pp. 68—79.

Edwards C., Ottoson D., 1958. The site of impulse initiation in a nerve cell of a crustacean stretch receptor, J. Physiol., **143**, 138—148.

Fain G. L., Gerschenfeld H. M., Quandt F. N. (1980). Calcium spike in toad rods, J. Physiol., **303**, 495—514.

Furshpan E. J., Potter D. D. (1959). Transmission at the giant motor synapses of the crayfish, J. Physiol., **145**, 289—325.
Gwilliam G. F., Burrows M. (1980). Electrical characteristics of the membrane of an identified insect motor neurone, J. Exp. Biol., 86, 49—61.
Korn H., Sotelo C., Crepel F. (1973). Electronic coupling between neurons in rat lateral vertibular nucleus, Exp. Brain Res., **16**, 255—275.
Kuffler S. W., Eyzaguirie C. (1955). Synaptic inhibition in an isolated nerve cell, J. Gen. Physiol., **39**, 155—184.
Kuffler S. W., Nicholls J. G., 1976. From Neuron to Brain, Sunderland, Mass., Sinauer.
Llinas R., Baker R., Sotelo C. (1974). Electronic coupling between neurons in the cat inferior olive, J. Neurophysiol., **37**, 560—671.
Rall W. (1977). Core conductor theory and cable properties of neurons. In: Handbook of Physiology, Sect. 1, The Nervous System, Vol. 1, Cellular Biology of Neurons (ed. by E. R. Kandel), Bethesda, Am. Physiol. Soc., pp. 39—98.
Roberts A., Bush B. M. H. (eds.), 1981. Neurones Without Impulses: Their Significance for Vertebrate and Invertebrate Nervous Systems, Cambridge, Cambridge University Press.
Shepherd G. M. (1978). Microcircuits in the nervous system, Sci. Am., **238**, 92—103.
Siegler M. V. S., Burrows M. (1979). The morphology of local nonspiking interneurones in the metathoracic ganglia of the locust, J. Comp. Neurol., **183**, 121—148.
Yamamota C., McIlwain H. (1966). Electrical activities in thin sections from the mammalian brain maintained in chemically defined media *in vitro*, J. Neurochem., **13**, 1333—1343.

Рекомендуемая дополнительная литература

Bennett M. V. L. (1977). Electrical transmission: a functional analysis and comparison in chemical transmission. In: Cellular Biology of Neurons, Vol. 1, Sect. 1, Handbook of Physiology, The Nervous System (ed. by E. R. Kandel), Bethesda, Am. Physiol. Soc., pp. 367—416.
Kandel E. R., 1976. Cellular Basis of Behavior, San Francisco, Freeman. [Имеется русский перевод: Э. Кэндел. Клеточные основы поведения, М.: Мир, 1980.]

9

Медиаторы и модуляторы

В предыдущей главе мы видели, что в химических синапсах постсинаптический потенциал возникает вследствие изменения проводимости постсинаптической мембраны. Теперь мы спросим: «Чем вызывается это изменение проводимости?» В химических синапсах это изменение вызывается действием некоего химического вещества — медиатора, который выделяется пресинаптическим окончанием и действует на постсинаптическую мембрану. Этот механизм весьма сложен и включает ультраструктурные особенности, а также биохимические и биофизические процессы. Определенные детали данного механизма, по-видимому, являются общими для большинства синапсов, по крайней мере синапсов с кратковременным действием. Однако в других отношениях может быть много вариаций; в предыдущей главе мы уже отмечали, что существуют синаптические воздействия, не связанные с наличием морфологически выраженных соединений, а также продолжительные эффекты, напоминающие гормональные. Становится все труднее растягивать еще дальше определение синапса, чтобы включить в него все подобные случаи. Разумнее помнить слова Б. Каца (B. Katz): «Чем больше мы узнаём о свойствах различных синапсов, тем меньше испытываем желания делать обобщения о характере их действия».

Биохимические предпосылки

В противоположность исследованиям электрической активности нервной системы исследования ее биохимии сначала развивались медленно. Техника была примитивна, и на протяжении большей части XIX века дело ограничивалось выявлением жиров, белков и углеводов в измельченных пробах ткани мозга. Решительный шаг вперед был сделан около 1900 г. школой английских физиологов во главе с Дж. Лэнгли (J. Langley), изучавших вегетативные нервы внутренних органов. Они обнаружили, что электрическая стимуляция этих нервов вызывает в организме характерные изменения (повышение частоты сокращений сердца, артериального давления) и что эти изменения можно имитировать инъекцией экстрактов надпочечника. В 1905 г. Т. Эллиот (T. Elliot) выдвинул предположение, что

импульсы в этих нервах вызывают выделение вещества типа адреналина из нервных окончаний на поверхность эффекторных клеток. В том же году его учитель Лэнгли сделал дальнейшее предположение, что эти клетки имеют две «рецептивные субстанции» — возбуждающую и тормозную; именно они определяют, каковы будут реакция и действие. Это были действительно пророческие предположения, потому что содержащиеся в них постулаты о *химической связи* между клетками, о ее зависимости от *электрической импульсной активности* и о наличии специфических *молекулярных рецепторов* предсказали бо́льшую часть существенных свойств синаптической передачи, которые выяснялись буквально до последнего времени.

Кульминация этого направления наступила в 1921 г., когда О. Леви (O. Loewi) в Австрии установил, что блуждающий нерв тормозит деятельность сердца, выделяя некое вещество, оказавшееся *ацетилхолином*. Г. Дейл (H. Dale) и его сотрудники в Англии в 1930 г. представили свидетельства того, что ацетилхолин является медиаторным веществом в вегетативных ганглиях, а также в нервно-мышечных соединениях.

Несмотря на свидетельства в пользу химической передачи в этих синапсах, многие нейрофизиологи придерживались противоположной точки зрения, полагая, что синаптическая передача осуществляется посредством прохождения электрического тока из одного нейрона в другой. В своих возражениях они отмечали, что многие биохимические эксперименты не исключают накопления веществ в перфузатах изолированных органов, подвергавшихся многократной стимуляции, в связи с чем результаты допускают различную интерпретацию. Было также трудно сделать переход от этих периферических органов к синапсам центральной нервной системы, где экспериментальные методы, как физиологические, так и биохимические, в это время полностью отсутствовали. Это была ситуация, которая вызвала жаркие дебаты, продолжавшиеся с 1920-х годов до начала 1950-х годов; некоторое представление о ней можно получить из заметок А. Форбса (A. Forbes) — одного из немногих, кто оказался способным сохранить чувство юмора. Подводя итоги симпозиума по синапсам, состоявшегося в 1939 г., он сказал:

> «Тут началась полемика. Дейл в своем выступлении заметил, что было бы неразумно предполагать, будто природа организовала выделение в ганглиях ацетилхолина — самого эффективного из известных стимуляторов ганглиозных клеток — с единственной целью дурачить физиологов. На это Монье ответил, что столь же неразумно предполагать, будто только лишь для одурачивания физиологов потенциалы действия подводятся к синапсам с напряжениями, явно достаточными для возбуждения ганглиозных клеток».

Все прояснилось с появлением микроэлектрода и электронного микроскопа в 1950-х годах. Старое противоречие было снято, как мы видели, убедительными свидетельствами того, что существуют как химические синапсы, так и электрические (а также смешанные).

Молекулярная природа синаптической передачи

Наиболее хорошо изученным химическим синапсом является нервно-мышечное соединение, чему мы в значительной степени обязаны блестящим исследованием Б. Каца и его сотрудников из Лондона. Нервно-мышечное соединение, или концевая пластинка, образовано окончаниями аксона мотонейрона и мышечной клеткой. Как химический синапс он отличается от синапсов в мозге рядом морфологических особенностей: пресинаптические окончания аксона занимают чрезвычайно обширную область порядка 2000—6000 мкм^2 (тогда как для простых синаптических окончаний в центральной нервной системе эта величина равна примерно 1 мкм^2); синаптическая щель относительно широка (500—600 Å) и содержит интенсивно окрашивающуюся базальную мембрану; постсинаптическая мембрана (мышечной клетки) образует углубление, в которое заходит окончание аксона; стенки этого углубления собраны в многочисленные складки. Некоторые из этих особенностей показаны на рис. 9.1А. Этот соединительный комплекс явно представляет собой синапс, но столь же очевидно, что в морфологическом спектре он попадает на один из крайних участков. В соответствии с комментариями к главе 5 его можно рассматривать как специализированный синапс гигантского окончания.

Как показано на рис. 9.2А, импульс, идущий по аксону мотонейрона, заходит в окончания и вызывает в мышце относительно большое изменение потенциала. Это потенциал концевой пластинки (ПКП); он эквивалентен ВПСП, образующемуся вследствие ионного тока, который возникает, когда проводимость для Na^+ и K^+ на время возрастает. Он вызывает в мышце потенциал действия, который в свою очередь активирует сократительный механизм мышцы.

Кац и его сотрудники показали, что ПКП состоит из маленьких единичных потенциалов со сходным развитием во времени; они были названы *миниатюрными* ПКП (МПКП). Суммация трех таких МПКП показана на рис. 9.2Б. Квантовый характер МПКП указывает на то, что каждый из них возникает благодаря одной порции, или кванту, медиаторного вещества; было подсчитано, что суммарный ПКП определяется одновременным выделением порядка 100—200 квантов на импульс во всех окончаниях. Было также подсчитано, что в каждом кванте содержится примерно от 1000 до 10 000 молекул ацетилхолина (АХ). Традиционно сложилась тенденция связывать один квант



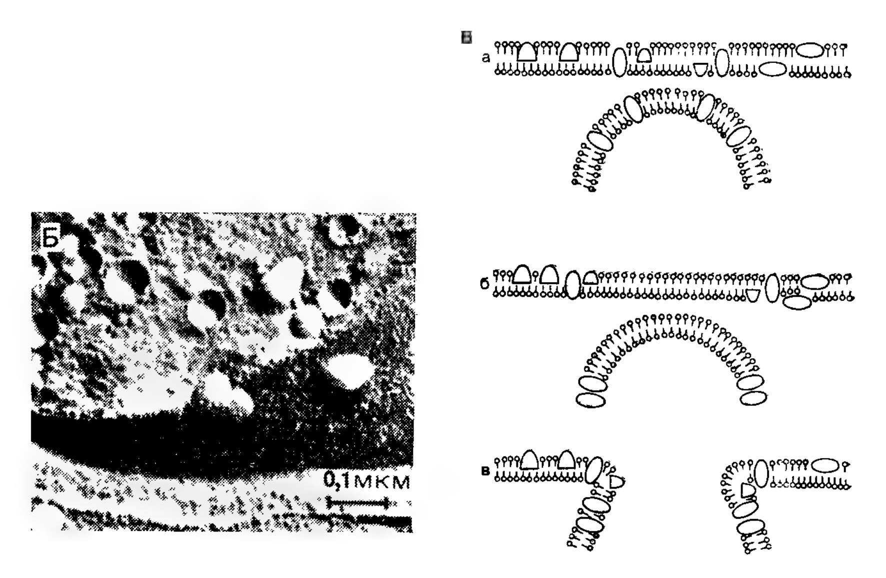


Рис. 9.1. Морфология нервно-мышечного соединения лягушки. **А.** Электронная микрофотография нервно-мышечного соединения лягушки (Heuser, Reese, 1977). **Б.** Микрофотография синаптических пузырьков, полученная с использованием замораживания — скалывания; видны две зоны, где пузырьки готовы слиться с плазмалеммой. Обратнте внимание на отсутствие в этих местах внутримембранных частиц. (Heuser, 1977). **В.** Схема предполагаемого механизма слияния пузырьков с плазматической мембраной. Слияние происходит только тогда, когда текучесть мембранных липидов повышена и мембранные белки могут смещаться латерально, создавая условия для слияния. (Maddrell, Nordmann, 1979.)

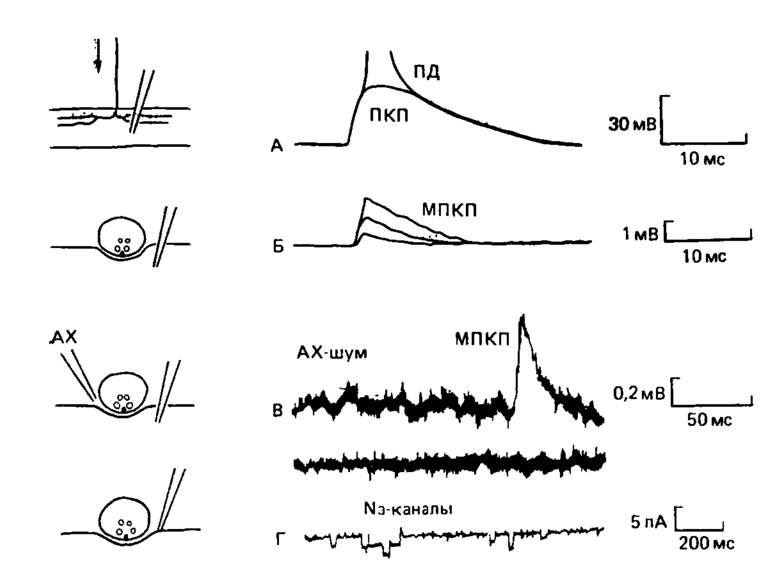


Рис. 9.2. Синаптические свойства нервно-мышечного соединения, проявляющиеся при разных способах регистрации потенциалов. **А.** Внутриклеточное отведение потенциала концевой пластинки (ПКП), вызывающего потенциал действия (ПД) в мышечной клетке; схема эксперимента показана слева. **Б.** Отведение с большим усилением, демонстрирующее суммацию миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП). **В.** Отведение с очень большим усилением, демонстрирующее шум, вызываемый ионофоретическим нанесением АХ (сравните с контрольной записью внизу). **Г.** Внеклеточное отведение методом локальной фиксации, демонстрирующее токи, связанные с Na-каналами. (А—В из работы Каца с сотрудниками, цитируемой в тексте; Г — Neher, Steinbach, 1977.)

с одним пузырьком, но недавние исследования указывают на то, что иногда квант складывается из одновременного опорожнения нескольких пузырьков.

Действие одиночных молекул АХ было изучено с помощью медленного внесения АХ из микропипетки в область концевой пластинки — метода, известного под названием микроионофореза. При отведении от концевой пластинки регистрировалась ожидаемая медленная деполяризация, но, кроме того, на нулевой линии были видны маленькие флуктуации (рис. 9.2В). На основании анализа шума было выдвинуто предположение, что они связаны с открыванием и закрыванием ионных каналов одиночными молекулами АХ в процессе их взаимодействия с рецепторными молекулами постсинаптической мембраны. Отведения по методу локальной фиксации (patch-clamp) показали, что через эти каналы проходят кратковременные трансмембранные токи (см. также гл. 8).

Несколько свидетельств разного рода указывают на то, что рецептором для ацетилхолина является здесь сравнительно крупный гликопротеин (мол. масса 200 000). Путем изучения влияния токсинов, которые связываются с рецепторами, было установлено, что плотность рецепторов составляет примерно 10 000/мкм². Это означает, что рецепторы и связанные с ними каналы упакованы в постсинаптической мембране чрезвычайно плотно, с промежутками всего 10 нм или около того. Можно напомнить (см. гл. 7), что это близко к плотности натриевых каналов в перехвате Ранвье, но намного больше плотности этих каналов в аксонах. Такая плотная упаковка химических рецепторов в постсинаптической мембране, по-видимому, является одной из определяющих характеристик данного синапса на молекулярном уровне.

Градуальное выделение квантов медиатора

Выделение молекул медиатора квантами было обнаружено в нескольких типах синапсов, и в настоящее время считается, что такой механизм представлен во всех химических синапсах. Далее мы займемся вопросом о природе этого выделения. Оно в значительной степени контролируется величиной деполяризации пресинаптической мембраны; как показано на рис. 9.3, чем больше вызванная деполяризация пресинаптического окончания, тем больше деполяризационная реакция постсинаптической

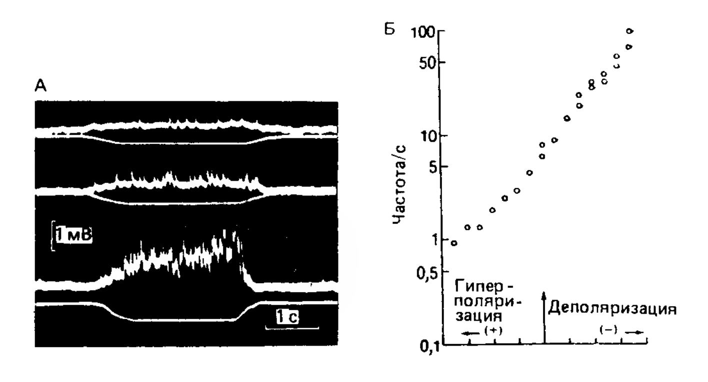


Рис. 9.3. Пресинаптическая регуляция частоты возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП). А. Отведения при трех уровнях деполяризации окончания (del Castillo, Katz, in: Katz, 1962). Б. График, показывающий зависимость частоты МПКП от относительной деполяризации пресинаптических окончаний (Liley, in: Katz, 1962).

мембраны. Это одно из проявлений общего правила, связывающего деполяризацию с вхождением Ca^{2+} и освобождением медиатора (см. предыдущую главу). Важно то, что пресинаптическая деполяризация увеличивает частоту (вероятность появления) МПКП; индивидуальные амплитуды остаются теми же самыми. Таким образом, постсинаптическая деполяризация является следствием суммации МПКП, перекрывающихся во времени.

Нарастание постсинаптической реакции с ростом пресинаптической деполяризации — важнейшее свойство синапсов во многих центральных отделах. Синапс, образуемый окончанием аксона, в норме активируется импульсом, приходящим к этому окончанию, но синапс, образуемый дендритом, может активироваться градуальными деполяризационными синаптическими потенциалами внутри этого дендрита. Такая концепция, по-видимому, приложима к работе синаптических сетей в целом ряде областей.

Этапы синаптической передачи

Последовательные этапы процесса выделения медиатора требуют времени. В нервно-мышечном соединении минимальная *синаптическая задержка* между началом пресинаптической деполяризации и постсинаптической реакцией составляет около 0,5 мс. Только одну десятую ее часть (50 мкс) можно отнести на счет времени диффузии через синаптическую щель. Мы можем отметить попутно, что в этом коротком времени диффузии проявляется интересный «эффект масштаба»: процессы, которые кажутся медленными в макроскопическом масштабе, протекают очень быстро на микроскопическом уровне. Сказанное имеет особенно прямое отношение к механизмам, действующим в синапсах; позже мы еще вернемся к этому.

Чем объясняется остальная часть синаптической задержки? Ответ был получен в результате исследования контакта между двумя перекрещивающимися гигантскими нервными волокнами кальмара. Эти волокна достаточно велики для того, чтобы можно было ввести микроэлектроды как в пре-, так и в постсинаптические элементы, что невозможно в большинстве центральных синапсов (вот почему наши представления столь сильно опираются на знание периферических соединений). Площадь контакта огромна — 150 000 мкм². На этом гигантском синапсе было идентифицировано несколько этапов с определенным следованием во времени. Оказалось, что большая часть всей синаптической задержки падает на открывание Ca^{2+}-каналов и что реальный интервал между появлением входящего Ca^{2+}-тока в пресинаптической мембране и появлением постсинаптического

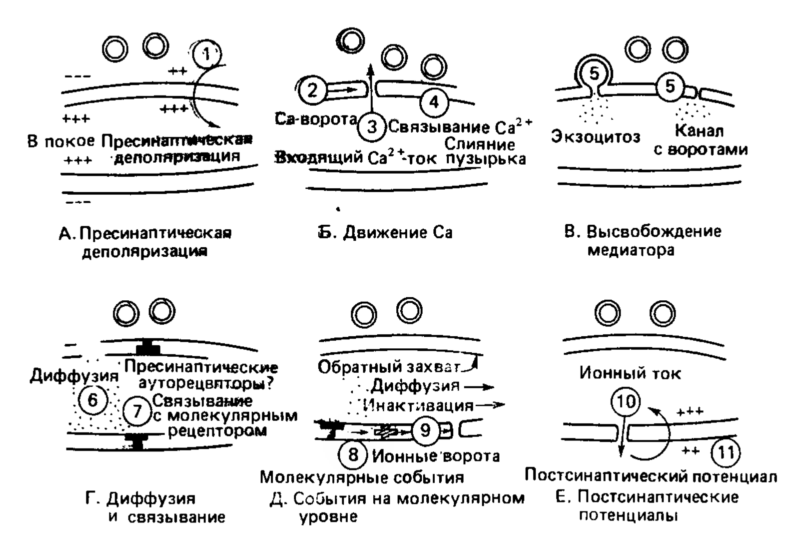


Рис. 9.4. Последовательность событий, происходящих в синапсе.

тока составляет всего 200 мкс. Величина постсинаптической реакции в этом соединении зависит от величины пресинаптической деполяризации (это прямая демонстрация градуального синаптического действия, обсуждавшегося в предыдущем разделе).

Синаптическую задержку часто используют при анализе синаптических сетей. Подавая синхронизированные залпы на входные волокна и отмечая всякий раз время нейронной реакции, электрофизиолог может определить пути моносинаптических и полисинаптических связей в некоторой локальной области.

Рассмотренные выше этапы синаптической передачи суммированы в серии схем рис. 9.4: этап 1 — деполяризация пресинаптического окончания (А); этап 2 — открывание ворот (Б), которые позволяют ионам Ca^{2+} входить внутрь через соответствующие каналы (этап 3). Считается, что ионы Ca^{2+} способствуют слиянию синаптических пузырьков с плазматической мембраной (этап 4).

Следующий этап — высвобождение медиатора (В, этап 5). Механизм этого высвобождения живо обсуждается. Кац и его сотрудники обратили внимание на возможную связь между квантами и пузырьками и предположили, что квантованные порции медиатора содержатся в пузырьках и выбрасываются оттуда в процессе высвобождения. Эксперименты с замораживанием — скалыванием указывают на то, что пузырьки сливаются с плазмалеммой (рис. 9.1Б) и открываются в щель (рис. 9.1В), после чего их мембрана может использоваться для образования новых пузырьков. Изящные эксперименты Дж. Хьюзера и Т. Риза (J. Heuser, T. Reese) представили убедительные свидетельства именно такой последовательности событий (см. также гл. 4). Этот процесс рассматривается как аналог экзоцитоза — процесса, который участвует в выделении гормонов, как это показано У. Дугласом (W. Douglas) из Йельского университета в 1970 г. Вместе с тем медиатор содержится и в цитоплазме некоторых окончаний, и разнообразные данные позволяют предполагать, что он может выделяться непосредственно через мембрану окончания (хотя бы и квантованными порциями), а пузырьки служат накопителями или играют другую вспомогательную роль. Аргументы в пользу такой точки зрения представлены в работе Купера, Блума и Рота (Cooper, Bloom, Roth, 1982).

После высвобождения медиатор диффундирует через щель (рис. 9.4Г, этап 6), а затем связывается с молекулярными рецепторами (этап 7). Обычно считают, что это происходит на постсинаптическом окончании, но недавние исследования заставляют предполагать, что в некоторых случаях медиатор может действовать и на пресинаптическое окончание (на ауторецепторы).

Далее следуют события на молекулярном уровне (Д, этап 8), простые и сложные. Самое простое событие — прямое открывание ионных ворот (этап 9) — характерно для нервно-мышечного соединения и большинства центральных синапсов, которые изучены к настоящему моменту. Однако в некоторых случаях может иметь место определенная последовательность ферментативных реакций. Это было продемонстрировано для некоторых гормональных действий на клетки-мишени, и аналогичные этапы могут входить в состав некоторых синаптических реакций.

В то время как эти события развиваются на постсинаптической мембране, щель очищается от медиатора путем его дезактивации или гидролиза, обратного захвата в пресинаптическое окончание, диффузии или захвата глиальными клетками.

Заключительные этапы, показанные на рис. 9.4Е, — возникновение тока в каналах ионной проводимости (этап 10) и синаптического потенциала (этап 11). Конечно, каждый из этих этапов можно расчленить, включив подэтапы, или модифицировать, чтобы объяснить другие эффекты (например, уменьшение проводимости вместо ее увеличения на этапе 9).

Кальций и функции нейрона

В этом месте удобно обсудить детальнее роль кальция. Уже 30 лет назад цитолог Р. Хейльбрун (R. Heilbrun) подчеркивал значение кальция для многих клеточных функций. Современные исследования убедительно подтвердили эту точку зрения, особенно в отношении внутриклеточного свободного ионизиро-

ванного Са. Сейчас имеется несколько методов для определения его содержания. Один из них основан на измерении люминесценции экворина — выделенного из медуз белка, который при реакции с Ca^{2+} излучает свет. В другом методе используются металлохромные красители, такие как арсеназо III; когда они вступают в соединение с Ca^{2+}, у них меняется спектр поглощения, что может быть зарегистрировано методами дифференциальной спектроскопии. Созданы также ионообменные микроэлектроды, избирательно чувствительные к Ca^{2+}, которые позволяют непосредственно измерять внутриклеточное содержание свободного Ca^{2+}. Электронная микроскопия в сочетании с рентгеновской или протонной спектроскопией позволяет определять локализацию некоторых видов ионов, включая Ca^{2+}, по отношению к клеточным органеллам.

Все эти методы вместе с традиционными биохимическими методами измерения потоков радиоактивного Ca^{2+} в согласии друг с другом показывают, что концентрации свободного ионизированного Са в нервных клетках чрезвычайно низки. Они находятся в интервале от 10^{-6} до 10^{-8} М. Сопоставьте это с 10^{-4} М для суммарного содержания Ca^{2+} в аксоплазме гигантского аксона кальмара (и около 10^{-2} М для морской воды). Таким образом, большая часть Са в нейроне (равно как и в любой другой клетке тела) находится в связанной форме, и только очень малая часть — в свободном ионизированном состоянии в цитозоле. Это один из ключей к пониманию функций Са, поскольку это означает, что клетка может использовать малые изменения локальной концентрации Ca^{2+}, чтобы вызвать значительные эффекты. Это основа той критической роли, которую Ca^{2+} играет в таких разных функциях, как секреция, течение аксоплазмы, подвижность, сокращение, ферментативные реакции и проницаемость мембраны. Указанные функции и ряд других представлены на рис. 9.5.

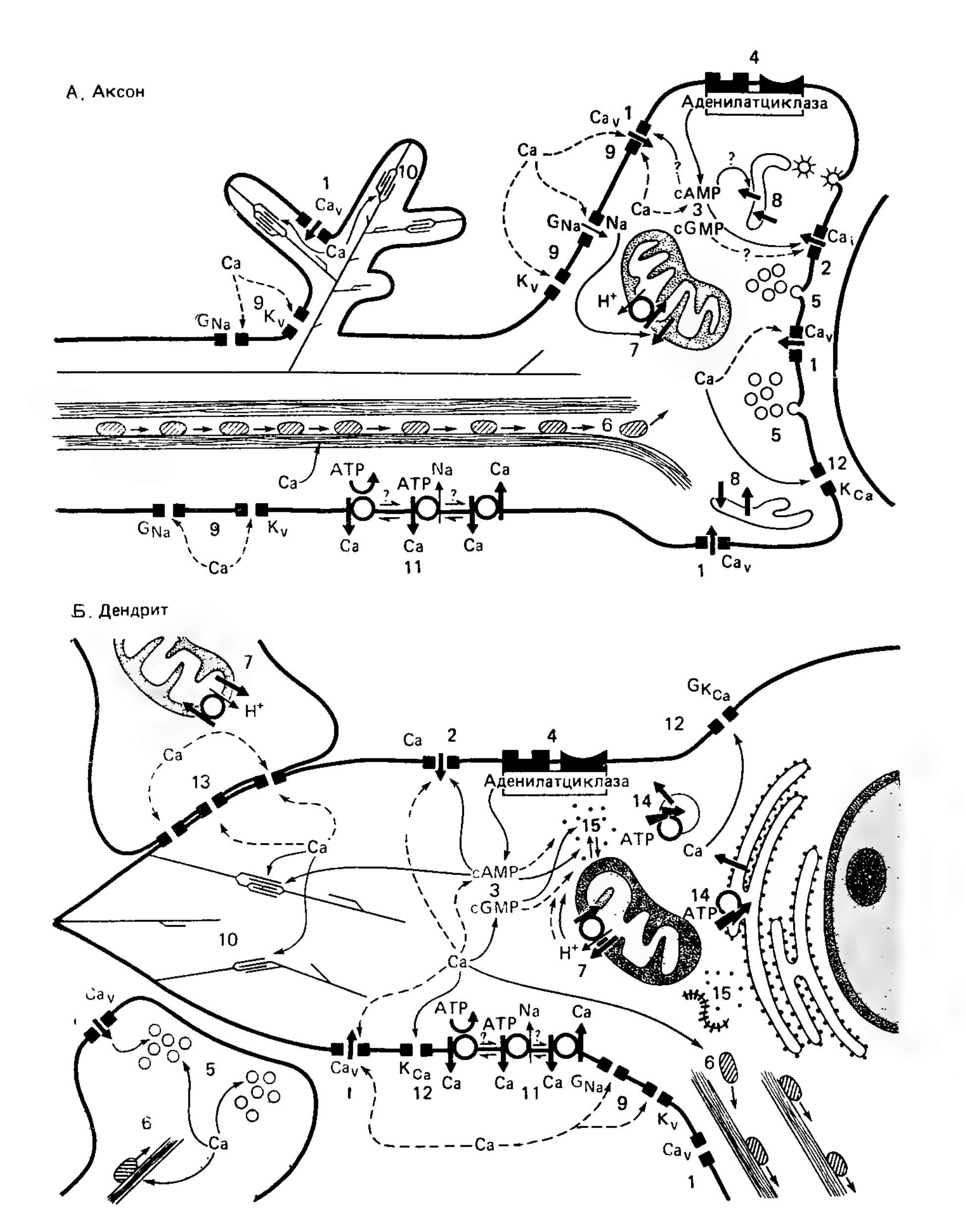


Рис. 9.5. Функция кальция в аксонах (А) и дендритах (Б). Возбуждающие эффекты показаны сплошными тонкими линиями, тормозные эффекты — прерывистыми тонкими линиями. (Erulkar, Fine, 1979.)

1. Потенциалзависимые каналы Ca^{2+}-проводимости активируются деполяризацией мембраны.
2. Потенциалнезависимые каналы Ca^{2+}-проводимости активируются повышением уровня cAMP.
3. Ca^{2+} регулирует уровни cAMP и cGMP посредством стимуляции фосфодиэстеразы.
4. Медиатор активирует аденилатциклазу.
5. Экзоцитоз синаптических и секреторных пузырьков, зависящий от входа Ca^{2+}.
6. Аксонный транспорт.
7. Захват Ca^{2+} митохондриями в обмен на протоны.
8. Заключение Ca^{2+} в цистерны.
9. Внеклеточный Ca^{2+} уменьшает и стабилизирует возбудимость нейрона.
10. Активация сократимых волокон либо непосредственно под действием Ca^{2+}, либо через посредство изменений уровня cAMP.
11. Метаболический насос для выкачивания Ca^{2+} и обмена Na : Ca и Ca : Ca.
12. Ca^{2+}-зависимая K^+-проводимость, активируемая повышением уровня Ca^{2+}.
13. Увеличение концентрации Ca^{2+} уменьшает проводимость электрических синапсов.
14. Связывание Ca^{2+} с эндоплазматическим ретикулумом и другими органеллами и макромолекулами, включая кальмодулин.
15. Влияние Са на метаболизм нейрона (снижение уровня pH, влияние на ферменты, снижение уровней cAMP и GMP).

Что касается выделения медиатора, то ключевым событием здесь служит входящий ток Ca^{2+}. После того как Ca^{2+} выполнил свою роль в экзоцитозе синаптических пузырьков и выделении медиатора, он подлежит удалению из цитозоля. Наиболее важные механизмы, которые существуют для этого, — связывание с кальмодулином, связывание с эндоплазматическим ретикулумом и другими органеллами (14 на рис. 9.5), заключение в цистерны (8), захват митохондриями (7) и откачивание насосом (11). Эти механизмы, контролирующие доступность свободного Са, в свою очередь многими способами связаны с путями синтеза медиатора и общего метаболизма клетки. Благодаря этому Ca^{2+} играет важную роль в долговременных процессах, лежащих в основе пластичности синапсов, развития, памяти и научения, что будет обсуждаться в последующих главах.

Метаболические пути

Мы видели, что морфологически синапсы характеризуются определенной общей тонкой структурой, а физиологически — некоторыми общими последовательностями процессов. Такое сходство удивительно, если принять во внимание разнообразие химических веществ, которые могут функционировать как медиаторы.

На схемах 9.6 и 9.7 представлено большинство веществ, которые были идентифицированы в нервной системе как медиаторы, и показаны их главные метаболические пути и этапы синтеза. На рис. 9.6 начало пути наверху; показано, что метаболизм начинается с веществ, поступающих с кровотоком. Для нервных клеток это является критическим фактором из-за так называемого *гематоэнцефалического барьера*. Этот барьер в мозге позвоночных образуют плотные контакты между эндотелиальными клетками капилляров, которые изолируют мозг (за исключением определенных областей) от веществ, циркулирующих в кровотоке. К веществам, которые могут преодолевать этот барьер, относятся ионы, глюкоза, незаменимые аминокислоты и жирные кислоты. Центральная роль глюкозы в энергетическом обмене и в синтезе аминокислот и белков отражена на схеме (рис. 9.6). Мы еще вернемся к этому далее.

На нашей схеме представлены основные катогории медиаторов: ацетилхолин, катехоламины, аминокислоты и пептиды. В прямоугольниках указаны различные отдельные типы молекул. Тут можно сделать несколько обобщений. Все медиаторные соединения — это низкомолекулярные водорастворимые (дипольные) амины или аминокислоты и родственные им вещества. Ацетилхолин и катехоламины синтезируются из циркулирующих в крови предшественников, тогда как аминокислоты и пептиды

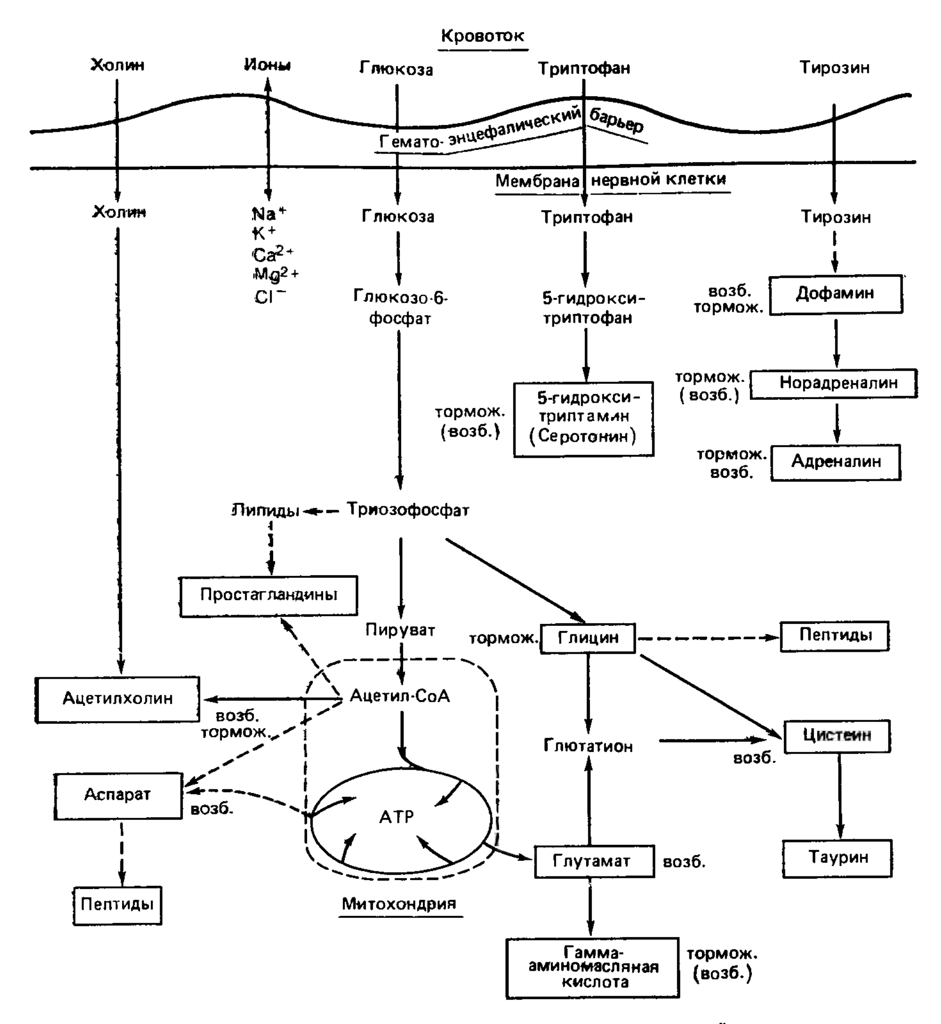


Рис. 9.6. Перечень медиаторов и родственных им соединений, а также некоторые пути их транспорта из кровотока и метаболизма внутри нервных клеток (Cooper et al., 1982, с изменениями).

в конечном счете образуются из глюкозы. Поразительным свидетельством консерватизма природы является то, что, несмотря на различие циркуляторных систем и метаболических путей, беспозвоночные и позвоночные в равной степени используют большинство тех медиаторов, которые изображены на рис. 9.6.

На схеме также указаны типы синаптических действий (возбуждение или торможение), которые связаны с конкретными

Соединение	Структура	Синтез	Инактивация
Ацетилхолин (АХ)	$H_3C\text{-}\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\text{-}O\text{-}(CH_2)_2\overset{+}{N}\ (CH_3)$	ХАТ	АХЭ
Дофамин (ДА)	HO, HO, NH_2	ДДК	Обратный захват МАО, КОМТ
Норадреналин (НА)	OH, HO, HO, NH_2	ДВГ	Обратный захват МАО, КОМТ
Серотонин (5-ГОТ)	HO, N, NH_2	АКДК	Обратный захват МАО
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	$H_2\overset{+}{N}\text{-}(CH_2)_3\text{-}\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\text{-}OH$	ГДК	Обратный захват ГАМК-Т
Глицин (Gly)	$H_3\overset{+}{N}\text{-}CH_2\text{-}\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\text{-}OH$	?	?

Рис. 9.7. Структура молекул главных медиаторных соединений, способы их синтеза и инактивации. Синтез: ХАТ — холинацетилтрансфераза; ДДК — дофадекарбоксилаза; ДВГ — дофамин-В-гидроксилаза; АКДК — декарбоксилаза ароматических аминокислот; ГДК — глутаматдекарбоксилаза. Инактивация: АХЭ — ацетилхолинэстераза; МАО — моноаминоксидаза, КОМТ — катехол-о-метилтрансфераза; ГАМК-Т — ГАМК-трансаминаза. (Mountcastle, 1980, с изменениями.)

веществами. Хотя многие думают, что данный медиатор везде оказывает одно и то же специфическое действие, можно видеть, что это не всегда справедливо. Например, ацетилхолин оказывает тормозное действие на сердце, но мы видели, что в нервно-мышечном соединении его действие является возбуждающим. Поэтому на схеме для ацетилхолина рядом с прямоугольником указаны оба действия. Из этого и других примеров можно вывести важный принцип синаптической организации, заключающийся в том, что *данный медиатор, вообще говоря, нельзя связать только с одним специфическим постсинаптическим действием*. Другими словами, нервная система часто использует одно и то же вещество для разных целей, и наоборот, одна и та же функция (например, возбуждение) может обеспечиваться различными веществами. Эта гибкая связь между медиаторным веществом и его физиологическим действием может рассматриваться как биохимическая предпосылка гибких отношений, которые существуют между структурой и функцией отростков нейрона.

Принцип Дейла

Хотя нервная система в целом может использовать различные вещества в разных синапсах, из этого не обязательно следует, что то же самое имеет место в индивидуальном нейроне. Метаболическое единство нейрона, по-видимому, требует, чтобы во всех окончаниях выделялся один и тот же медиатор. Это

принцип (или закон) Дейла, и поскольку его легко понять неправильно, полезно процитировать оригинальную формулировку. В своем обзоре синаптической передачи в вегетативной нервной системе много лет назад (в 1935 г.) Дейл писал:

> ...«явление регенерации, по-видимому, указывает на то, что природа химической функции, независимо от того, является она холинэргической или адренэргической, специфична для каждого отдельного нейрона и неизменна. Когда мы имеем дело с двумя различными окончаниями одного и того же сенсорного нейрона, одним периферическим и имеющим отношение к расширению сосудов, а другим — в некотором центральном синапсе, можем ли мы предположить, что, открыв и идентифицировав химический медиатор рефлекторного расширения, мы получили указание на природу процесса передачи в центральном синапсе? Такая возможность ценна хотя бы как стимул к последующим экспериментам.»

Это был желудь, из которого вырос могучий дуб. Принцип этот глубок, потому что он подразумевает, что в ходе развития некоторый процесс дифференциации определяет тот специфический секреторный продукт, который данный нейрон будет вырабатывать, накапливать и выделять (см. гл. 10). Польза этого принципа для анализа синаптических сетей ясно выражена в утверждении Дейла, ибо если некое вещество будет идентифицировано как медиатор в одном синапсе, можно будет заключить, что оно же будет медиатором и во всех других синапсах, образуемых тем же нейроном.

Закон Дейла касается только пресинаптического единства данного нейрона; этот момент часто понимают неправильно. Нельзя применять закон Дейла к постсинаптическим эффектам, которые данный медиатор будет вызывать в синапсах, образуемых данным нейроном на различных нейронах-мишенях. Эти эффекты могут быть сходными, а могут быть и различными. Скажем, ацетилхолин, выделяемый нервными окончаниями мотонейрона в нервно-мышечном соединении, оказывает возбуждающее действие, а тот же ацетилхолин, выделяющийся из окончаний блуждающего нерва, оказывает на сердце тормозное действие. Аналогичная возможность различных действий существует и для медиатора, выделяемого одним нейроном. Такие нейроны были названы клетками с множественным действием; они особенно хорошо изучены у беспозвоночных. Э. Кэндел (E. Kandel, 1976) суммировал выводы из таких работ следующим образом:

1. Знак синаптического действия определяется не медиатором, а свойствами рецепторов на постсинаптической клетке.
2. Рецепторы на клетках, являющихся постсинаптическими по отношению к одному пресинаптическому нейрону, могут фармакологически различаться и могут контролировать разные ионные каналы.
3. Одна постсинаптическая клетка может иметь более одного типа рецепторов для данного медиатора, и каждый из этих рецепторов может контролировать отличный от других механизм ионной проводимости.

Вследствие этих трех свойств клетки могут оказывать противоположные синаптические действия как на различные постсинаптические клетки, так и на одну и ту же.

Эти положения можно рассматривать как следствия закона Дейла. Однако пока имеются лишь ограниченные свидетельства наличия клеток с множественным действием в нервной системе позвоночных.

А что можно сказать о вероятности существования клеток с несколькими медиаторами? Если обратиться к беспозвоночным, то сообщалось, что в одиночных нейронах *Aplysia* предположительно имеется по 4 медиатора. Если брать позвоночных, то ведущиеся широким фронтом работы Т. Хекфельта (T. Hökfelt) и его сотрудников из Стокгольма дают все больше свидетельств присутствия более одного медиаторного вещества в одиночных нервных окончаниях во многих частях нервной системы. Одним из распространенных случаев, по-видимому, является присутствие пептида внутри окончания, содержащего моноамин (см. ниже). Ввиду вышесказанного также вполне вероятно, что некоторые синаптические окончания содержат более одного типа синаптических пузырьков.

Идентификация медиаторов и нейропептидов

До сих пор мы рассуждали о медиаторах так, как будто было известно, какие вещества функционируют в различных синапсах. В действительности идентификация медиатора — одна из самых трудных проблем во всей нейробиологии. Экспериментально нужно удовлетворить нескольким критериям, каждый из которых требует специальной методики и в какой-то степени косвенных измерений, оценок и заключений. Эти критерии суммированы в табл. 9.1.

Общее мнение таково, что наиболее полно этим критериям удовлетворяют работы по идентификации ацетилхолина как медиатора в нервно-мышечном соединении. Эд. Кравиц (Ed. Kravitz) и его сотрудники из Гарварда отчетливо продемонстрировали роль ГАМК в тормозных синапсах нервно-мышечных соединений рака. Имеются также хорошие свидетельства относительно вегетативных ганглиев позвоночных и нескольких типов нейронов беспозвоночных. В других случаях, намного более частых, наши знания основываются только на одном или двух методических подходах. Следовательно, свидетельства часто фрагментарны. Встречая разных представителей семейства медиаторов в тех или иных областях мозга, мы должны помнить, что многие из них носят одну и ту же «фамилию» — *предположительный.*

Одним из наиболее важных достижений последних лет в нейробиологии было установление широкого распространения в нервной системе *нейроактивных пептидов*. Многие из таких со-

Таблица 9.1. Этапы идентификации медиаторов и нейропептидов (Gainer, Brownstein, 1981)

Этапы для медиаторов	Этапы для нейропептидов
1. *Анатомический:* присутствие данного вещества в подходящих количествах в пресинаптических окончаниях. 2. *Биохимический:* присутствие и активность ферментов, которые синтезируют данное вещество в пресинаптическом нейроне и его отростках и удаляют или инактивируют это вещество в синапсе. 3. *Физиологический:* демонстрация того, что физиологическая стимуляция заставляет пресинаптическое окончание выделять данное вещество и что его ионофоретическая инъекция в область синапса в подходящих количествах имитирует естественную реакцию. 4. *Фармакологический:* фармакологические препараты, которые влияют на различные ферментативные или биофизические этапы, оказывают ожидаемое действие на синтез, накопление, высвобождение, активность, инактивацию и обратный захват данного вещества.	1. Разработка количественной биопробы. 2. Свидетельства того, что данное биологически активное вещество по своей природе является пептидом. 3. Разработка процедур экстракции и выделения для получения максимально очищенного пептида 4. Химическая и физическая характеристика очищенного пептида (например, определение молекулярной массы и аминокислотного состава) 5. Выяснение аминокислотной последовательности пептида 6. Химический синтез пептида (и последующее тестирование его на биоактивность с применением количественной биопробы) 7. Получение антител к пептиду 8. Характеристика антител с использованием синтетических аналогов данного пептида (очистка антител) 9. Разработка иммунологических проб и процедур для применения на нервных тканях (типа радиоиммунной пробы и иммуноцитохимического метода)

единений были обнаружены и идентифицированы в других органах биохимиками, работавшими 50 лет назад или около того, и были только недавно обнаружены в нервной системе. Названия этих соединений, такие как «вазопрессин» или «простагландин», отражают те органы, в которых они были обнаружены впервые, или то физиологическое действие, которое было изучено первым. Аналогично, некоторые из них имеют названия вроде «люлиберин» или «рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона» (ЛГ-РФ), отражающие одну из специфических функций нервной системы. Ряд пептидов, ранее идентифицированных в кишечнике, затем был обнаружен в центральной нервной системе. Так что номенклатура этих веществ может быть несколько запутанной.

Подобно медиаторам, пептиды можно идентифицировать как нейроактивные вещества по соответствию их нескольким критериям. Хотя число их пока не установлено, перечень, приведенный в табл. 9.1, может послужить полезным руководством. Он

начинается с биопробы, которая включает определенные процедуры для экстракции и тестирования, являющиеся в действительности весьма строгими. Выделение и определение пептида обеспечивается набором методов хроматографии и другими стандартными биохимическими приемами. Локализация пептидов в нервных тканях опирается на иммунологические методы, которые особенно эффективны ввиду их высокой чувствительности и специфичности. Способность данного вещества вызывать реакции при нанесении его на данный нейрон в эксперименте является последним и очень важным критерием, но только одним из многих.

Одно из крупнейших достижений последних лет — возможность локализовать нейроактивные вещества типа пептидов внутри отдельных нейронов, используя иммунологические методы. Коротко говоря, интересующее вещество (X) сначала вводят как антиген в организм подходящего для этого животного (кролика), чтобы вызывать появление антител (анти-X) в крови. Затем делают срезы тех нервных тканей, в которых желательно установить клеточную локализацию X. Эти срезы обрабатывают рядом агентов, начиная с анти-X, который затем заставляют реагировать с другими антителами — к анти-X. Эти вторые антитела связывают агентами, обеспечивающими визуализацию; обычно это молекулы флуоресцирующего вещества или фермент — пероксидаза хрена. Пример получаемых результатов показан на рис. 9.8.

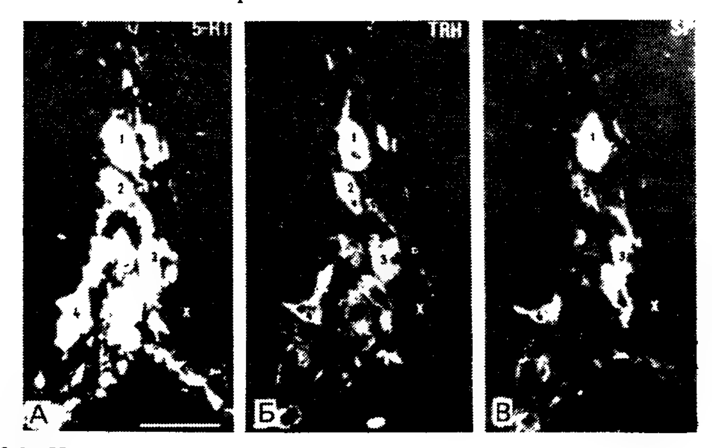


Рис. 9.8. Иммуноцитохимическое выявление нейроактивных пептидов. Серийные срезы ядер шва продолговатого мозга, обработанные антисыворотками, специфическими в отношении серотонина (**А**), тиреолиберина (**Б**) и вещества Р (**В**). Можно видеть, что в нескольких клетках (1—4), идентифицируемых на всех трех срезах, имели место иммунные реакции со всеми тремя антисыворотками. Метка X поставлена на кровеносном сосуде, использованном для ориентирования срезов. (Johansson et al., 1981.)

При только что описанной процедуре исходные антитела (анти-X) продуцируются всей иммунной системой кролика. Следовательно, эти антитела поликлональны, ибо их вырабатывают лимфоциты, обладающие разной степенью специфичности по отношению к X. Моноклональные антитела, вырабатываемые клетками-потомками одного лимфоцита, можно получить соответствующим скринингом, отобрав лимфоциты желательной специфичности. Получение моноклональных антител обещает сильно увеличить специфичность иммуноцитохимических методов идентификации нейроактивных веществ в нейронах. Кроме того, этот общий метод можно приспособить для еще более тонких измерений, таких как визуализация специфической РНК, в которой закодирован синтез определенного пептида или белка (см. гл. 4).

Наиболее известные нейроактивные пептиды приведены на рис. 9.9. Этот список следует рассматривать только как предварительный; в действительности в этой быстро развивающейся области многие данные носят характер предварительных. Как выразился один из наших коллег, «мы пишем с карандашом в одной руке и ластиком в другой!». Можно видеть, что многие пептиды содержат по 2—10 аминокислот и, таким образом, с одной стороны, перекрываются по размеру с мелкими аминокислотными медиаторами, а с другой — с гормонами.

Обилие пептидов и их хитроумные названия создают впечатление, что это гетерогенная группа веществ. Однако чем больше о них становится известно, тем реальнее возможность извлечь некоторые мощные унифицирующие принципы, лежащие в основе их функций. Во-первых, нейроэндокринные клетки, секретирующие пептиды, были среди первых типов нейронов, появившихся в эволюции примитивных нервных систем (см. гл. 2). Во-вторых, нейропептиды филогенетически очень консервативны, так что сходные вещества или сходные последовательности аминокислот появляются у разных животных, как беспозвоночных, так и позвоночных. В-третьих, как уже упоминалось, многие пептиды нервной системы обнаруживаются также в других тканях организма, например в кишечнике. Возникает мысль, что все пептидэргические клетки связаны общностью эмбрионального происхождения, образуя вместе с некоторыми другими производными нейроэктодермы так называемую АПУД-систему клеток (APUD — от Amine Precursor Uptake Decarboxylation, т. е. имеются в виду определенные биохимические и физиологические свойства: поглощение аминов и декарбоксилирование их предшественников). Наконец, нейроактивные пептиды как некоторый класс веществ имеют ряд общих биохимических свойств. В табл. 9.2 некоторые из них противопоставлены по свойствам известным медиаторам.

Карнозин

Тиреолиберин

Мет-энкефалин

Leu-энкефалин

Ангиотензин II

Пептид типа холецистокинина

Окситоцин

Вазопрессин

Люлиберин

Вещество Р

Нейротензин

Бомбезин

Соматостатин

Вазоактивный кишечный полипептид

β-эндорфин

Кортикотропин

Рис. 9.9. Нейроактивные пептиды, расположенные в порядке возрастания числа атомов углерода (Iversen, 1979, с изменениями).

Ограничившись этим для общей ориентации в нейроактивных веществах, рассмотрим более детально главные аспекты их синтеза, их молекулярных рецепторов, временно́го хода действия и транспорта внутри нейрона.

Синтез. Схемы синтеза наиболее простых медиаторов суммированы на рис. 9.6. Как правило, эти вещества образуются соединением более простых предшественников. Многие этапы это-

Таблица 9.2. Свойства медиаторов и нейропептидов (Reichelt, Edminson, 1977)

Свойства медиаторов	Свойства нейропептидов
Концентрации от средних до высоких	Чрезвычайно низкие концентрации
Связывание с рецепторами, обладающими высоким специфическим сродством	Связывание с рецепторами, обладающими низким сродством
Низкая активность	Чрезвычайно высокая активность
Высокая специфичность	Высокая специфичность
Средняя скорость синтеза	Низкая скорость синтеза (in vitro)
Небольшой размер молекул (2—10 атомов углерода)	Небольшой или средний размер молекул (2—100 атомов углерода)

го пути можно блокировать фармакологическими агентами, что лежит в основе действия многих лекарств, влияющих на нервную систему (как мы увидим в последующих главах).

В противоположность этому синтез нейроактивных пептидов более сложен. Он соответствует схеме синтеза пептидных гормонов (рис. 9.10), согласно которой сборка аминокислот и других предшественников в крупные полипептидные *прегормоны* происходит в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Прегормоны превращаются в аппарате Гольджи в несколько меньшие *прогормоны*, которые в свою очередь расщепляются на фрагменты, являющиеся активными пептидами и заключаемые в пузырьки. Было показано, что такая общая схема справедлива для выработки нескольких нейроактивных пептидов, включая энкефалины. В действительности обнаружение того, что прогормон липотропин содержит аминокислотную последовательность энкефалина, было счастливой находкой, которая привела к установлению этапов образования пептидов с морфиноподобным действием.

В случае классических экзокринных секреторных клеток одна клетка секретирует много пептидов, тогда как в случае эндокринных клеток каждая клетка секретирует лишь один пептидный гормон (рис. 9.10). Как было выражено в принципе Дейла, предполагалось, что нейроны напоминают эндокринные клетки. Однако, как мы уже упоминали, накапливаются свидетельства того, что нейроны способны синтезировать и секретировать несколько нейроактивных веществ.

Рецепция. Рассмотрим теперь механизмы рецепции. Учитывая широкий спектр веществ с нейроактивными свойствами, мы не удивимся, узнав, что существуют разнообразные механизмы рецепции на молекулярном уровне. На рис. 9.11 дана сводка нескольких главных типов, которые идентифицированы к на-

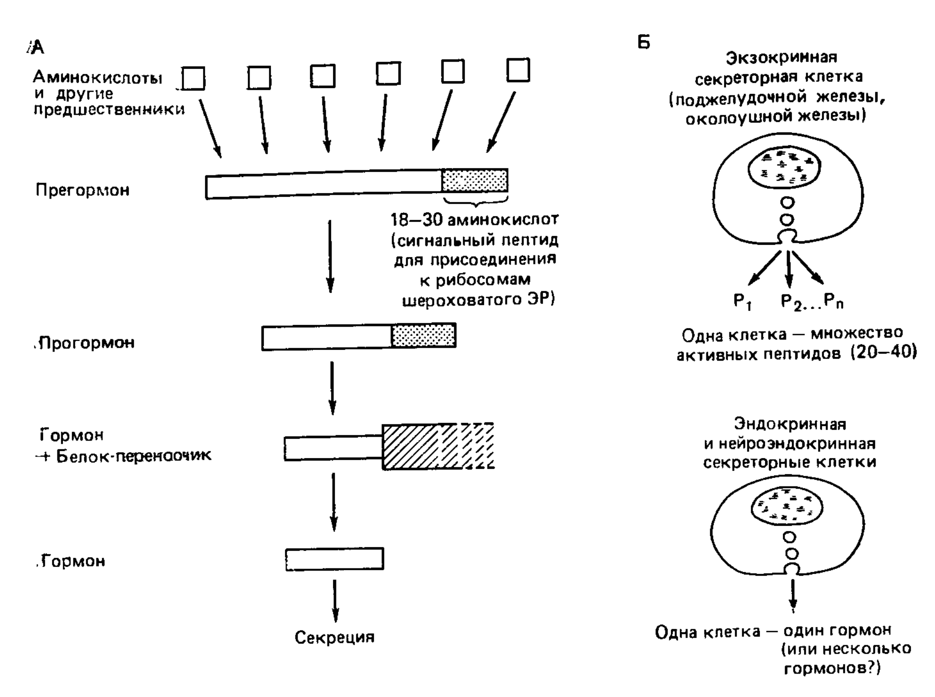


Рис. 9.10. Этапы синтеза и секреции нейроактивных пептидов. **А.** Этапы синтеза на молекулярном уровне. **Б.** Различия между секреторными клетками эндокринного и экзокринного типа.

стоящему времени; они расположены в порядке возрастания сложности взаимодействующих молекул.

На первом месте (А) стоит ацетилхолин (АХ), который действует непосредственно на рецепторный белок в постсинаптической мембране. Ацетилхолин принято называть *лигандом*, когда имеют в виду, что он связывается с определенным участком белка. Это в свою очередь вызывает изменение проницаемости мембраны (см. рис. 9.4). Реакция мембраны может быть быстрой или медленной (см. ниже). Действие ацетилхолина обрывается гидролизом, наступающим под действием фермента ацетилхолинэстеразы, с обратным захватом холина в пресинаптическое окончание.

Для сравнения на рис. 9.11Б показано действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Считается, что ГАМК может связываться с двумя типами мембранных рецепторов — с высоким и низким сродством. Эти рецепторы в свою очередь контролируют *ионофор* (канал проводимости) для ионов Cl^-, которые движуся во время ГАМК-эргических ТПСП. Блокаторы ГАМК — пикротоксин и бикукуллин — действуют в специфиче-

Рис. 9.11. Молекулярные механизмы рецепции различных нейроактивных веществ (схемы взяты из разных источников). ГДК — глутаматдекарбоксилаза.

ских участках на рецепторный белковый комплекс и нарушают контроль ГАМК над ионофорами для Cl^-. Бензодиазепиновые препараты вызывают угнетение ГАМК-эргических синапсов и благодаря этому используются для лечения тревожных состояний и депрессии. На схеме также показано, что ГАМК удаляется из щели путем захвата пресинаптическим окончанием, а также клетками глии. Действительно, глия играет важную роль как в захвате, так и в метаболизме ГАМК.

Третий распространенный тип механизма показан на рис. 9.11В. Как и в предыдущих примерах, здесь молекула медиатора связывается с мембранным белком, причем имеется механизм для очищения щели и для обратного захвата. Однако последующая реакция в постсинаптическом окончании более сложна (этап 9 на рис. 9.4). Рецепторный белок — аденилатциклаза — активирует внутренний рецептор — протеинкиназу, которая катализирует фосфорилирование белка; завершается это изменением ионной проводимости мембраны. Такая модель со «вторым посредником», впервые разработанная для гормона инсулина Э. Сазерлендом (E. Sutherland) и его сотрудниками в 50-х годах, была распространена на нервную систему П. Грингардом (P. Greengard) из Йельского университета. Считается, что этот механизм участвует в опосредовании реакций на такие разные вещества, как биогенные амины, люлиберин и тиреолиберин. Кроме мембраны и смежной с ней цитоплазмы в эту реакцию может быть вовлечен и геном клетки в результате воздействия на ДНК, что приводит к долговременному изменению метаболизма клеток, их роста и дифференцировки.

Для сравнения на рис. 9.11Г показан механизм действия стероидного гормона. Здесь рецепторный белок полностью находится в цитоплазме; комплекс гормон — рецептор оказывает свое специфическое действие на ядерную ДНК. Имеется два типа влияний: *организующие*, которые характерны для периода развития, например, такие, как контроль половыми гормонами выраженности мужских и женских признаков, и *активационные*, которые вызывают более быстрые изменения клеточной функции. Мы обсудим эти влияния позже в главе 28.

Близкий тип гормонального действия показан на рис. 9.11Д. Здесь гормон входит в клетку и действует непосредственно на ядерную ДНК. Это применимо к гормону тироксину, а также к стероидному гормону беспозвоночных — экдизону. Экдизон контролирует линьку при переходе насекомых от личиночных стадий к взрослым формам (следующая глава).

Суммируя, можно сказать, что существует несколько различных типов механизмов, осуществляющих связывание высвобожденной молекулы с рецепторной молекулой и вызывающих последующие изменения в постсинаптическом нейроне. Когда эти

изменения осуществляются на мембране, вызывая синаптический потенциал, мы говорим, что высвобожденная молекула действует как медиатор. Изменения, которые происходят в других частях клетки (цитоплазме или ядре), вызывают более сложные эффекты, и мы обычно говорим, что высвобожденные молекулы, которые инициируют их, являются модуляторами. Этот термин можно также применить к случаям, когда какое-то вещество влияет на выделение, связывание или действие медиатора.

Развитие эффекта во времени. По мере увеличения числа открываемых нейроактивных веществ становилось ясно, что временные параметры их действия варьируют в широком диапазоне. Схематически это показано на обобщающем рисунке 9.12. По времени действия такие классические медиаторы, как ацетилхолин, относятся к самому быстрому типу. Самые медленные воздействия медиаторов перекрываются по длительности с периодами фасилитации и депрессии, которые имеют место по окончании активности, и с эффектами, обусловленными пептидами и гормонами, а те в свою очередь перекрываются с трофическими эффектами и с теми нейронными взаимодействиями, которые лежат в основе таких процессов, как развитие и пластические изменения.

Рис. 9.12 иллюстрирует далее трудности, с которыми связано определение медиатора: к традиционным критериям, отмеченным выше, нужно добавить новое измерение — развитие во времени. Вещества с кратковременным действием считают сейчас типичными медиаторами, тогда как вещества с долговре-

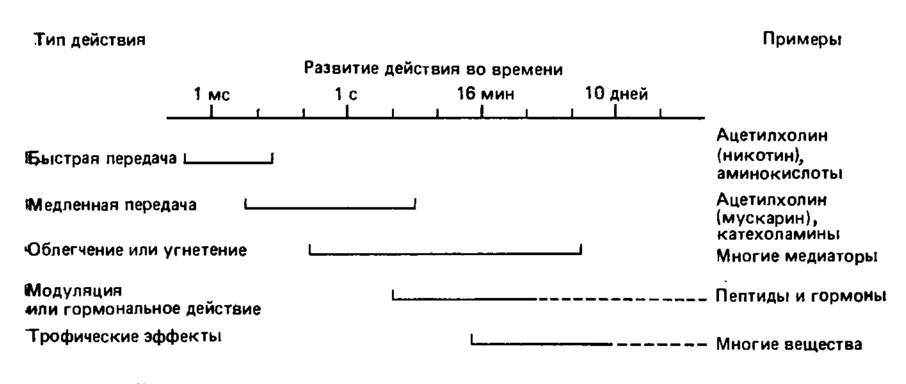


Рис. 9.12. Время действия медиаторов и родственных им соединений.

менными эффектами чаще относят к модуляторам. Для веществ вроде моноаминов, занимающих в этом отношении промежуточное место, был даже предложен термин «медиомодуляторы».

Хотя эти различия во времени действия усложнили нашу терминологию, они тем не менее говорят нам нечто важное о том, как работает нервная система. Поведение животных связано с явлениями самого различного временно́го масштаба. Сенсорные системы устроены так, чтобы воспринимать и обрабатывать информацию очень быстро, часто в течение миллисекунд. Аналогичным образом и двигательные системы могут обеспечивать очень быстрые движения, также в миллисекундном диапазоне, например при печатании на пишущей машинке или игре на фортепиано. Вместе с тем некоторые движения очень медленны; примеры — поддержание определенной позы у позвоночного или длительное сокращение мышцы, закрывающей раковину двустворчатого моллюска. То же самое применимо и к центральной нервной системе, обеспечивающей и быструю инициацию произвольных движений, и медленную модуляцию состояний сна и бодрствования в течение дня и ночи, и постепенные изменения в процессе развития, созревания и старения. Один из наиболее глубоких вопросов, касающихся нервной системы, — как она координирует все эти виды активности, имеющие место одновременно в пределах одних и тех же нервных сетей, в одних и тех же нейронах? По крайней мере частично ответ, по-видимому, состоит в том, что она использует различные вещества, действующие на разные рецепторы с разным развитием действия во времени, как это обсуждалось выше.

Транспорт веществ

К синаптической передаче и связанным с нею метаболическим процессам тесно примыкает вопрос о транспорте веществ в нервной клетке. Нейрон отнюдь не статическая структура, каким он предстает на микроскопических срезах; на молекулярном уровие нейрон находится в постоянном движении. Как отмечалось при обсуждении клеточных органелл в главе 4, в теле клетки происходит непрерывный синтез молекул медиатора, макромолекул и мембран пузырьков, которые движутся оттуда в аксон и дендриты (рис. 9.13). Некоторые из этих веществ выходят из окончаний аксона и поглощаются постсинаптическими клетками, как это было показано методом транснейронного транспорта меченых аминокислот, включаемых в белки. Кроме того, окончаниями аксонов захватываются белки и в том числе ферменты, которые движутся по аксону к телу клетки; это служит основой для картирования проекций аксонов с помощью пероксидазы хрена. Аналогичное передвижение ряда веществ, включая медиаторы, ферменты и даже такие крупные молекулы, как производные нуклеозидов, происходит в дендритах. Некоторые из этих веществ захватываются из соседних окон-

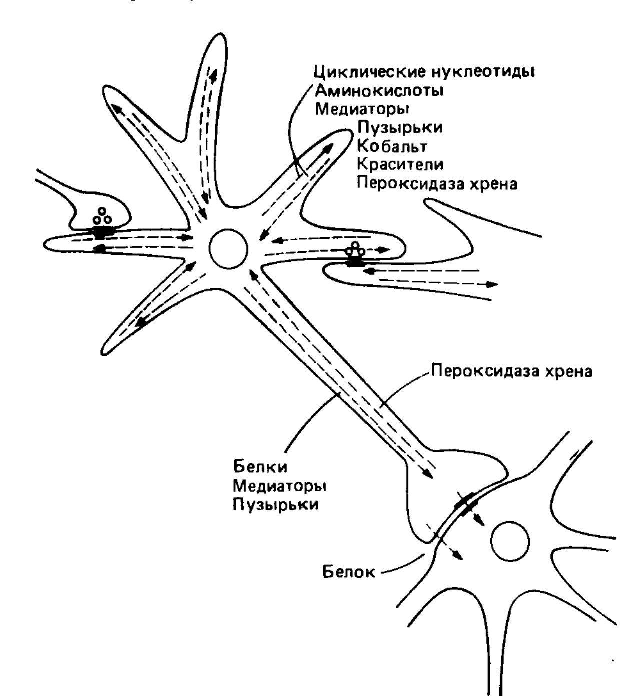


Рис. 9.13. Транспорт веществ в нервных клетках и между ними.

чаний в процессе транснейронного транспорта. Ионы и малые молекулы переходят прямо из клетки в клетку через каналы щелевых контактов. Таким образом, между всеми частями нейрона и между соседними нейронами постоянно существуют биохимический транспорт и связь.

Эти перемещения осуществляются с разными скоростями. Транспорт аксоплазмы у млекопитающих, как указано в гл. 4, бывает медленным (около 1 мм в день) и быстрым (100—400 мм в день). Интересно соотнести эти скорости с другими размерностями. Это можно сделать, построив график зависимости расстояния от времени в логарифмическом масштабе (рис. 9.14). Самый быстрый транспорт в аксоне при пересчете даст около 5 мкм/с. Интересно, что это близко к скорости, которая была получена для диффузии фосфолипидов в клеточной мембране (она тоже показана на графике). Медленный транспорт осуществляется со скоростями порядка 0,01 мкм (10 нм)/с; это даже меньше, чем расчетная скорость диффузии белков в клеточной мембране. Эти оценки дают возможность подчеркнуть, что мембрана, как и внутреннее содержимое клетки, находится в динамическом состоянии.

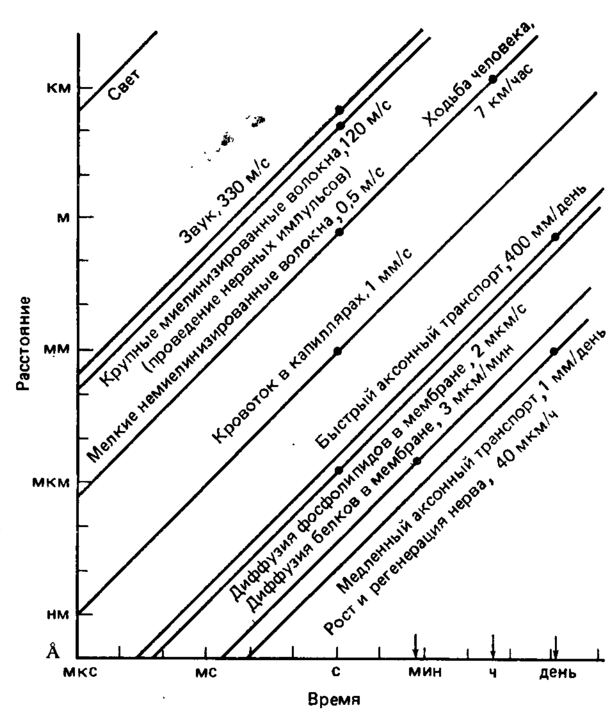


Рис. 9.14. График, позволяющий оценить скорость движения веществ и проведения активности в различных пространственных и временных единицах. Маленькими точками отмечены обычно употребляемые единицы.

Если рассматривать транспорт синаптических медиаторов и мембран пузырьков, получится, что даже при быстром транспорте на передвижение по самым коротким аксонам (длиной порядка миллиметра и меньше) потребовалось бы много минут, а в длинных аксонах это было бы делом нескольких часов. Это помогает объяснить, почему окончания аксонов содержат свой собственный механизм для синтеза и обратного захвата медиатора. Однако в случае выходных синапсов на дендритах расстояния до тела клетки обычно меньше миллиметра, и такие синапсы, по-видимому, могут более непосредственно пользоваться ресурсами тела клетки при поддержании своей активности. Для выходных синапсов на самом теле клетки это, конечно, самоочевидно.

Для сравнения на рис. 9.14 показаны также и другие скорости. Обратите внимание, что самая малая скорость нервного проведения более чем на пять порядков превышает самую большую скорость аксонного транспорта; даже самые медленные импульсы проходят один микрон быстрее, чем за микросекунду.

Диффузия синаптического медиатора через щель (см. ранее в этой главе) осуществляется со скоростью около одного микрона в миллисекунду, что близко к скорости потока крови в капиллярах. К этому читатель может сам добавить другие скорости и соотношения. Легко просматривается общее правило — то, что физиологические процессы на микроскопических уровнях занимают невероятно малое время. По этой причине отрезки времени для микроэлектродного анализа синаптических функций обычно попадают в область миллисекунд.

Энергетический обмен и картирование с помощью 2-дезоксиглюкозы

Обсуждая метаболические пути, мы отметили, что мозг позвоночных в своем энергетическом метаболизме практически полностью зависит от глюкозы. Глюкоза захватывается нейронами и фосфорилируется при участии гексокиназы до глюкозо-6-фосфата. Как и в других клетках тела, она затем метаболизируется в цитозоле через гликолитическую цепь до пирувата, который входит в митохондрии и подвергается окислительному метаболизму в цикле лимонной кислоты. Высвобождаемая при этом энергия запасается в форме аденозинтрифосфата (АТР) и становится доступной для текущего метаболизма нейрона и для сиюминутных потребностей, связанных с нервной активностью.

Какие виды активности требуют энергии? Мы видели, что ионы движутся через мембранные каналы проводимости пассивно, однако градиенты концентраций поддерживаются метаболическим насосом, который требует энергии. Гигантский аксон кальмара может часами генерировать потенциалы действия после подавления метаболизма ядом, поскольку пассивные ионные потоки малы по сравнению с имеющимся в наличии количеством ионов. Однако эти пропорции возрастают в более тонких аксонах, так как у них больше отношение площади поверхности к объему; в самых тонких немиелинизированных волокнах импульсная активность непосредственно зависит от метаболического насоса. Аналогичные факторы действуют и в синапсах; сами по себе ионные токи пассивны, но восстановление и поддержание ионных концентраций требует энергии, равно как и синтез медиатора и циклические перестройки мембраны. Кроме того, повышенных скоростей накачивания ионов можно ожидать и в местах, где потенциал покоя мембраны относительно низок из-за повышенной проницаемости для Na^+ (как в перехватах Ранвье и рецепторах сетчатки). Обилие митохондрий в мелких ветвях аксонов и дендритов в значительной степени

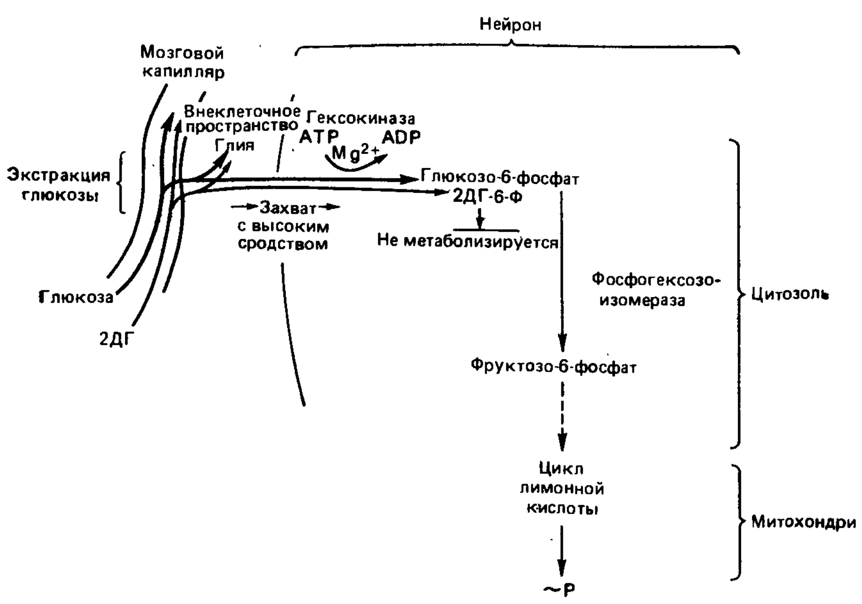


Рис. 9.15. Пути, участвующие в захвате и начальном метаболизме глюкозы и ее аналога — 2-дезоксиглюкозы — в нервных клетках.

отражает энергетические потребности синапсов в этих местах.

Таким образом, указанные типы активности требуют сиюминутных энергетических затрат, и сейчас существуют методы, которые используют это свойство для картирования распределения активности в мозге во время различных функциональных состояний. Этот метод был внедрен Л. Соколовым и его сотрудниками из Национальных институтов здоровья; в нем используются особенности аналога глюкозы, 2-дезоксиглюкозы (2-ДГ), у которой при втором атоме углерода нет атома кислорода. Как показано на рис. 9.15, 2ДГ захватывается и фосфорилируется гексокиназой так же, как и глюкоза. Однако результирующий продукт, 2ДГ-6-Р, не является субстратом для фосфоглюкоизомеразы и не может участвовать далее в метаболическом цикле; он накапливается в тканях. Соколов и его сотрудники рассудили, что, пометив 2-ДГ радиоактивным углеродом (^{14}C) и введя ее в следовых количествах в организм животного, можно будет выявить места повышенного содержания ^{14}C-2ДГ-6-Р, помещая срезы мозговой ткани на рентгеновскую пленку. Срезов можно сделать сколько угодно, так что картину активности, связанной с данным функциональным состоянием, можно картировать по всему мозгу.

Этот метод был применен ко многим системам. Один из наиболее впечатляющих результатов был получен на зрительной системе. Например, обезьяне делали инъекцию спустя день после удаления одного глаза. Радиоавтографы зрительной коры выявили чередующиеся темные и светлые полосы, соответствующие колонкам глазодоминантности, существование которых было продемонстрировано ранее электрофизиологическими и анатомическими методами (см. гл. 17). Эти результаты показаны на рис. 9.16А. Так же успешно этот метод был применен на обонятельной системе, для которой относительно мало что известно о пространственных картинах активности. После инъекции крыса вдыхала некое пахучее вещество, что удивительным образом приводило к появлению небольших четко очерченных очагов активности в обонятельной луковице над слоем гломе-

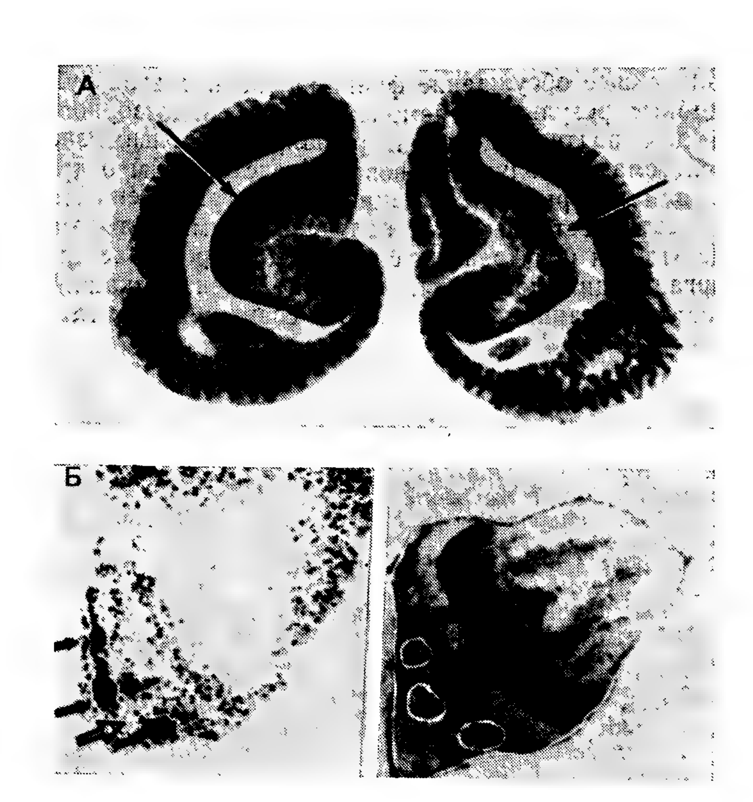


Рис. 9.16. Радиоавтографы, полученные с применением ^{14}C-2-дезоксиглюкозы. А. Зрительная кора обезьяны после удаления одного глаза; стрелками указано слепое пятно. (Sokoloff, 1977.) Б. Обонятельная луковица после вдыхания крысой запаха амилацетата. Слева: радиавтограф, демонстрирующий три маленьких плотных очага (стрелки) и светлые промежутки между ними (светлая стрелка). На срезе, окрашенном по Нисслю, контуры плотных очагов точно накладываются на малые группы гломерул. (Stewart et al., 1979.)

рул, где оканчиваются аксоны от обонятельных рецепторных клеток. Эти результаты показаны на рис. 9.16Б (см. гл. 12, там есть дальнейшее обсуждение функций обонятельной луковицы).

Подобные результаты демонстрируют плодотворность этого метода для подтверждения и расширения наших знаний об одних системах и получения новых представлений о других системах, для которых информация о пространственном распределении активности не была получена иными методами. Применение этого и родственных ему методов простирается от анализа организации локальных сетей до идентификации картин активности, связанных с процессами сознания (как мы увидим в гл. 31).

Литература

Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H., 1982. The Biochemical Basis of Neuropharmacology, New York, Oxford.
Dale H. H. (1935). Pharmacology and nerve endings, Proc. Roy. Soc. Med., **28**, 319—332.
Erulkar S. D., Fine A. (1979). Calcium in the nervous system, Rev. Neurosci., **4**, 179—232.
Forbes A. (1939). Problems of synaptic functions, J. Neurophysiol., **2**, 465—472.
Gainer H., Brownstein M. J., 1981. Neuropeptides, Baltimore, Williams and Wilkins.
Heuser J. E. (1977). Synaptic vesicle exocytosis revealed in quick-frozen frog neuromuscular junctions treated with 4-aminopyridine and given a single electrical shock. In: Soc. for Neurosci. Symp., Vol. 2 (ed. by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli), Bethesda, Md., Soc. for Neurosci., pp. 215—239.
Heuser J. E., Reese T. S. (1977). Structure of the synapse. In: Handbook of Physiology, Vol. 1. The Nervous System (ed. by E. R. Kandel), Bethesda, md., Am Physiol. Soc., pp. 261—294.
Iversen L. (1979). Chemistry of the Brain, Sci. Am., **241**, 118—129.
Johansson O., Hökfelt T., Pernow B., Jeffcoate S. L., White N., Steinbusch H. W. M., Verhofstad A. A. J., Emson P. C., Spindel E. (1981). Immunohistochemical support for three putative transmitters in one neuron: coexistence of 5-hydroxytryptamine, substance P- and thyrotropin releasing hormone-like immunoreactivity in medullary neurons projecting to the spinal cord, Neurosci., **6**, 1857—1881.
Kandel E. R., 1976. Cellular Basis of Behavior, San Francisco, Freeman.
Katz B. (1962). The transmission of impulses from nerve to muscle, and the subcellular unit of synaptic action, Proc. Roy Soc., B, 1955, 455—477.
Maddrell S. H. P., Nordmann J. J., 1979. Neurosecretion, New York, Wiley.
Mountcastle V. B. (ed.), 1980. Medical Physiology, St. Louis, Mesby.
Neher E., Steinbach J. H. (1978). Local anaesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels, J. Physiol., 227, 153—176.
Reichelt K. L., Edminson P. O., 1977. Peptides containing probable transmitter candidates in the central nervous system. In: Peptides in Neurobiology (ed. by H. Gainer), New York, Plenum, pp. 171—181.
Sokoloff L. (1977). Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system, J. Neurochem., 27, 13—26.
Stewart W. B., Kauer J. S., Shepherd G. M. (1979). Functional organization of rat olfactory bulb analysed by the 2-deoxyglucose method. J. Comp. Neurol., 185, 715—734.

Рекомендуемая дополнительная литература

Goodman L. S., Gilman A., 1975. The Pharmacological Basis of Therapeutics, London, Macmillan.
Greengard P., 1978. Cyclic Nucleotides, Phosphorylated Proteins and Neuronal Function, New York, Raven.
Kehoe J. S., Marty A. (1980). Certain slow synaptic responses: Their properties and possible underlying mechanisms, Ann, Rev. Biophys. Bioengin., **9**, 437—465.
Potter D. D., Furshpan E. J., Landis S. C. (1981). Multiple-transmitter status and «Dale's principle», Neurosci. Comment., **1**, 1—9.
Werman R. A. (1966). Criteria for identification of a central nervous system transmitter, Comp. Biochem. Physiol., **18**, 745—766.

10

Процессы развития

Вопрос о том, каким образом нейронные структуры обеспечивают выполнение нервной системой ее функций, является одним из главных в нейробиологии и, следовательно, в этой книге. Часть этой проблемы касается того, как соответствующие нейронные структуры и функции развиваются с момента зачатия и на протяжении всей жизни организма. Дело в том, что ряд ценных идей о функции определенных систем возник в результате ознакомления с тем, как эти системы формируются в процессе развития.

Изучение развивающейся нервной системы началось в XIX веке вместе с появлением первых микроскопических исследований. Одним из наиболее крупных ученых в этой новой области был швейцарец Гис (W. His), работавший в то время в Лейпциге. Многие из проведенных им исследований были выполнены у него дома. Говорят, что микроскопический материал Гиса был низкого качества, однако его идеи были ясны и глубоки. В 1880-х годах он описывал аксон как вырост тела развивающейся нервной клетки, и это явилось важным шагом на пути к концепции нейрона как клетки и к разработке нейронной теории. Мы обязаны Гису также введением таких терминов, как «дендрит» (ветви, отходящие от тела клетки) и «нейропиль» (бесклеточная область, содержащая связи между аксонами и дендритами).

Рамон-и-Кахал, всесторонне изучавший нервную систему, не уставал восхищаться процессом развития нервных клеток и их связей. Он сочетал исследование окрашенных по Гольджи нейронов взрослых животных с изучением формы и перемещений нейронов в эмбриональной ткани и тем самым заложил основы современного подхода к изучению этих процессов на клеточном уровне. Рис. 10.1 взят из его исследования, проведенного в 1890-х годах и посвященного развитию клеток-зерен в мозжечке позвоночных. На этой схеме в обобщенном виде показано, как сначала на поверхности образуются клетки-зерна (1, 2), затем они дают отростки, становящиеся параллельными волокнами (3, 4, 5), после чего тела клеток мигрируют в зернистый слой (6, 7, 8), дендриты развиваются, и тогда клетки принимают свой окончательный вид (9, 10).

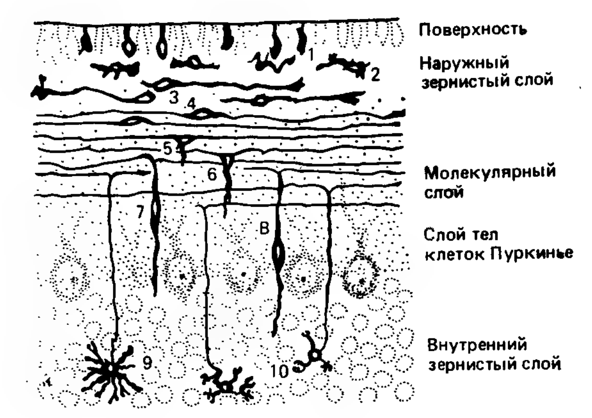


Рис. 10.1. Схема Кахала, показывающая процесс развития клеток-зерен в мозжечке млекопитающих (Kajal, 1911).

Эти и другие первые работы проводились в рамках гистологии (изучение тканей с помощью световой микроскопии), поэтому процессы, в результате которых образуются различные ткани, получили название *гистогенеза.* Ныне наше внимание сосредоточено на молекулярных и клеточных механизмах этого процесса, поэтому изучение *нейрогенеза* становится одним из направлений биологии клетки. Аналогично этому первоначально считалось, что нейрогенез происходит главным образом в процессе развития эмбриона, и поэтому нейрогенез рассматривался как часть *эмбриологии.* В настоящее время стало ясно, что процессы, связанные с нейрогенезом и образованием нейронных сетей, продолжаются и после рождения. Более того, мы знаем, что многие свойства нейронов, обеспечивающие их развитие и функциональные возможности, продолжают проявляться в течение всей жизни организма — либо в обычных условиях, либо в ответ на повреждение или старение. Поэтому все эти вопросы мы объединяем термином *нейробиология развития* и будем рассматривать развитие как процесс, который протекает на протяжении большей части жизни животного.

Термин, определенный так широко, неизбежно теряет в конкретности и точности. Однако в данном случае точность возможна при описании последовательных стадий процесса развития. Они перечислены в табл. 10.1. Мы будем обсуждать каждую из этих стадий последовательно.

Рождение клетки

Первой стадией является пролиферация клеток-предшественников (нейробластов) вплоть до последнего деления, вслед за которым начинается образование нейронов специфического

Таблица 10.1. Стадии развития

1. Рождение клетки
2. Миграция клетки
3. Дифференцировка клетки
4. Созревание клетки
5. Гибель клетки

типа. Точный момент рождения нейрона можно определить инъекцией меченого тимидина, который поглощается клетками перед митозом. Поэтому клетки, которые прошли свой последний митоз, оказываются заполненными меткой (хорошо видны на радиоавтографических срезах), что позволяет точно определить их «дату рождения». Таким образом, можно установить точное время возникновения клеток, несмотря на процессы миграции. Данная методика оказалась очень полезной, особенно при анализе процесса формирования слоев в коре мозга. Мы будем обсуждать этот вопрос ниже и в главе 31.

Миграция клеток

Общий принцип развития нервной системы сводится к тому, что возникшие нейроны не остаются на месте появления, а мигрируют на свои окончательные позиции. Миграция — необходимое следствие того факта, что нервная система возникает в виде тонкой эктодермальной трубки (нервная трубка), а в конечном счете становится гораздо более крупной структурой (нервной системой). Кроме того, как уже отмечалось в связи с рисунком Кахала (рис. 10.1), исходное пространственное соотношение между нейронами может сильно отличаться от их окончательного соотношения.

На рис. 10.2 показана общая схема дифференцировки клеток и их миграции из областей, где они образовались. Клетки, возникающие из *нервной трубки*, могут быть либо предшественниками нейронов, либо предшественниками клеток глии. С нервной трубкой связано также клеточное образование, называемое *нервным гребнем*. Как показано на рисунке, нейробласты гребня мигрируют сквозь периферические ткани и дают начало нескольким типам нейронов периферической нервной системы.

Как мигрируют клетки? В период развития клетки смещаются на значительное расстояние; значит, они активно передвигаются. Первые исследователи проявляли большой интерес к этой проблеме. Например, Кахал, отличавшийся феноменальной способностью готовить нужные препараты и делать правильные выводы, исследовал одиночные растущие волокна в материале, импрегнированном по Гольджи. Он заметил на концах волокон небольшие утолщения и назвал их «конусами роста». Согласно его наблюдениям, конус роста перемещается с помощью аме-

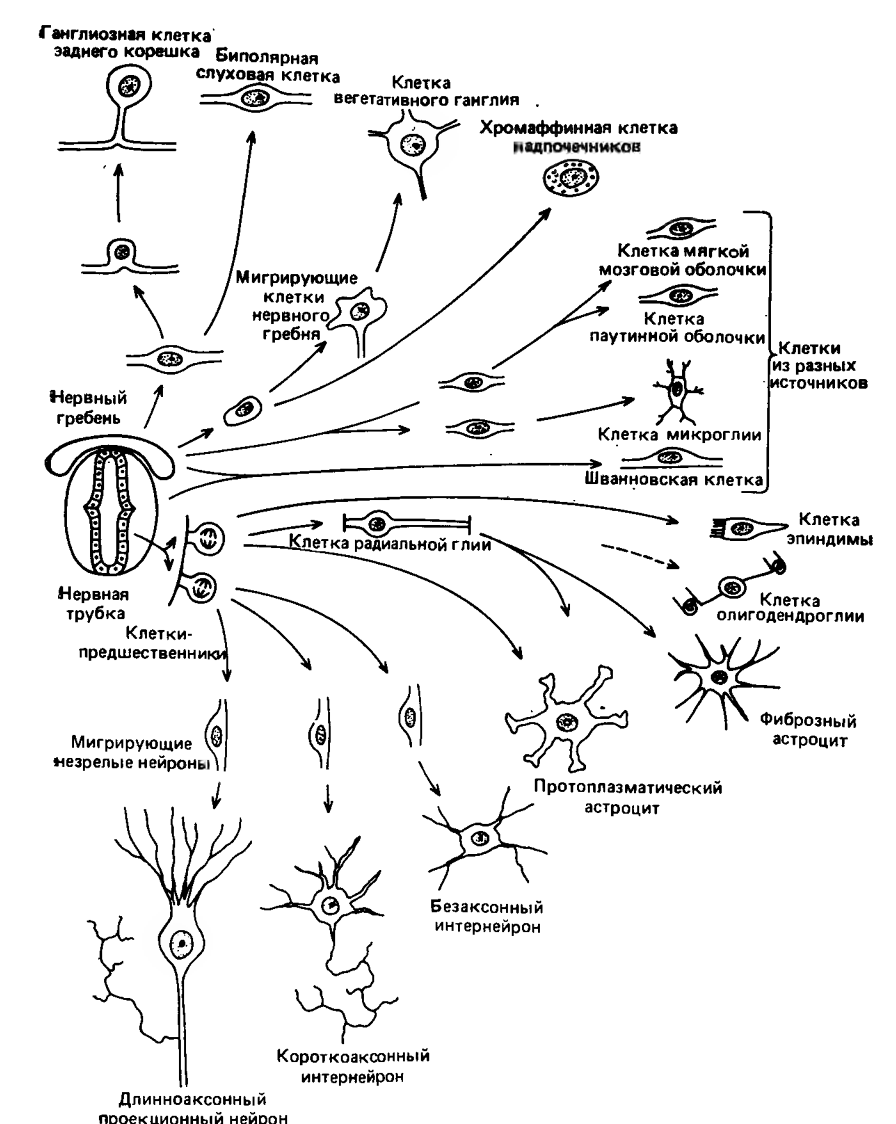


Рис. 10.2. Происхождение, дифференцировка и миграция различных типов нейронов и глиальных клеток (Crelin, 1974, с изменениями).

боидных движений, что позволяет ему обходить препятствия на своем пути и в конечном счете достигать места назначения. Вскоре это предположение подтвердилось в экспериментах, выполненных в 1910 г. Р. Харрисоном (R. Harrison) из Йельского университета. Харрисон ввел в биологию методику культуры

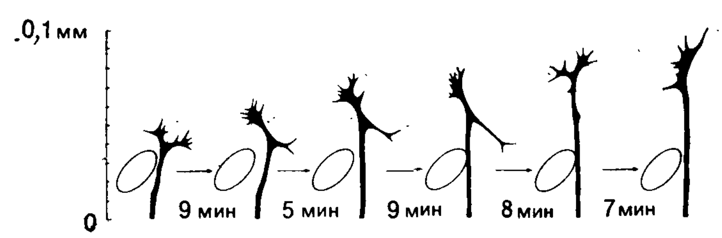


Рис. 10.3. Рост нервного волокна эмбриона лягушки в культуре ткани, наблюдаемый в микроскоп через указанные промежутки времени. Эллипс — эритроцит, который остается на месте.

тканей. В небольших кусочках нервной ткани, взятых из развивающейся нервной системы и помещенных в искусственную среду, он обнаружил и конусы роста, и те движения, которые предсказывал Кахал. Полученные им результаты (рис. 10.3) были затем многократно воспроизведены и подтверждены.

Можно отметить, что методика культуры тканей стала одним из наиболее мощных инструментов анализа свойств нейронов. Правда, всегда проблематичной остается интерпретация результатов, поскольку процесс роста клеток in vitro существенно отличается от происходящего in vivo. Эта проблема обсуждалась на недавнем собрании Общества нейробиологов, где Р. Бунге (R. Bunge), один из ведущих исследователей в этой области, прокомментировал ее следующими словами: «В чашке с культурой клеток нет артефактов!» Это шутливое утверждение было шуткой лишь отчасти. Его автор хотел убедить остальных в том, что картина, наблюдаемая в чашке с культурой, отражает истинные свойства нейрона, которые, пожалуй, только и можно наблюдать в условиях культуры.

Исследования самого последнего времени вскрыли особые свойства конуса роста. Его движение происходит с помощью *микрошипов* — тонких отростков, отходящих от более крупных выпячиваний (*филоподий*); они прикрепляются к окружающим структурам и тянут конус роста. Конусы роста и их отростки содержат сеть *микрофиламентов*. Предполагают, что эти нити содержат актин и участвуют в сократительных процессах, лежащих в основе движения конуса роста и остальной части клетки. Выполненные в последнее время исследования позволяют предположить, что в мембране конуса роста генерируются кальциевые потенциалы действия. Это удалось доказать, обрабатывая клетки в культуре потенциал-чувствительными красителями и измеряя изменения напряжения в специфических частях данной клетки с помощью очень узкого лазерного пучка. Результаты, представленные на рис. 10.4, показывают, что оптическая и электрическая регистрация потенциалов действия дает весьма сходную картину. Считают, что ионы Ca^{2+}, входящие в клетку

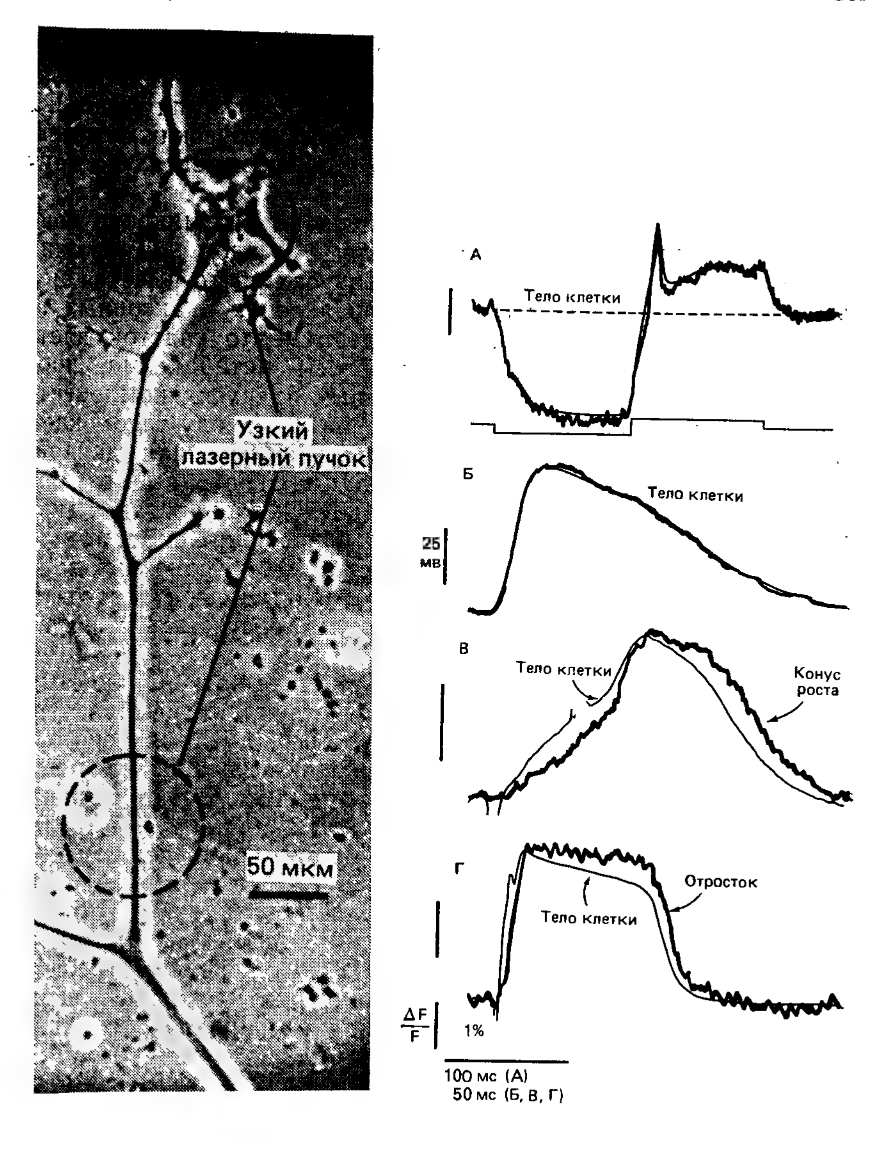


Рис. 10.4. Сравнение электрической и оптической регистрации (с использованием узкого лазерного пучка) от разных частей клетки нейробластомы, выращиваемой в культуре. Тонкой линией показаны внутриклеточные отведения, жирной линией — оптическая регистрация изменений люминесценции потенциал-чувствительного красителя, находящегося в омывающей среде. (Grinvald, Farber, 1981.)

при генерации потенциала действия, управляют сократительной способностью актиновых нитей, а также формой и движением конуса роста и других частей нейрона. Эта функция ионов Ca^{2+} подобна их решающей роли в процессе пластических изменений синаптических терминалей, открытой в экспериментах по научению (см. гл. 30).

В конусах роста содержатся митохондрии, микротрубочки, везикулы и рибосомы. Исследования методом замораживания — скалывания показали, что в конусах роста имеется меньше внутримембранных частиц, чем в аксонах и аксонных терминалях взрослых клеток. Конус роста — это участок клетки, где совершаются интенсивные процессы метаболизма, происходит непрерывный синтез мембранных и других компонентов; наблюдается активный перенос материалов между телом клетки и растущим концом соответствующего аксона или дендрита. Конусы роста аксонов и дендритов имеют сходные свойства, а свойства конусов роста глиальных клеток, как считают, аналогичны свойствам этих элементов у нейронов. Как отмечалось в главе 4, для центральной нервной системы позвоночных характерно то, что длинные аксоны мигрируют вдоль отростков радиальных глиальных клеток (это будет обсуждаться ниже и в гл. 31).

На процессы роста нейронов могут оказывать влияние многие химические агенты, которые воздействуют на мембрану или на органеллы нервной клетки. Кроме того, имеются некоторые специфические факторы, которые ускоряют рост определенных типов нейронов. Наиболее известным из них является фактор роста нервов (ФРН). ФРН — это белок с мол. массой 130 000. Его главная нейроактивная субъединица — полипептид, у которого аминокислотная последовательность сходна с установленной для инсулина. Это позволяет предположить, что у этих двух веществ в процессе эволюции был один общий предшественник. ФРН обычно секретируется производными нервного гребня и стимулирует рост аксонов соответствующих клеток. Он играет существенную роль в росте и созревании нейронов спинальных и симпатических ганглиев (см. рис. 10.2). Кроме того, ФРН является для экспериментатора полезным инструментом при изучении роста отростков в культурах клеток и тканей.

Клеточная дифференцировка

Третья стадия развития нейрона заключается в дифференцировке специфических структур, свойств и связей. Эта стадия перекрывается с другими; в ряде случаев дифференцировка происходит до начала миграции. Термин «дифференцировка», кроме того, используется некоторыми исследователями для обозначения всего процесса последовательных делений клеток — предшественников нейробластов, а также тех событий, которые происходят на стадии приобретения нейронами окончательной формы. Рассмотрим несколько примеров, которые могут проиллюстрировать принципы, лежащие в основе дифференцировки нервных структур.

Сенсорные волоски беспозвоночных. Особенно четкий пример дифференцировки клеток с образованием конечных специфических типов — это развитие сенсорных волосков у насекомых. Сенсорный волосок (сенсилла) — это универсальный орган для восприятия сигналов нескольких видов. Рассмотрим в качестве примера вкусовой волосок. Его строение показано на рис. 10.5Б, а процесс развития отдельных клеток, образующих волосок, — на рис. 10.5А.

Как видно из рис. 10.5А, каждый волосок развивается из единственного предшественника — «материнской клетки». Уже после двух делений четыре образовавшиеся клетки нацеливаются на выполнение разных функций. *Клетка 1* (тормогенная клетка) образует сочленение между волоском и окружающими покровами. После этого данная клетка видоизменяется в определенный вид железистой клетки, которая образует главную полость в волоске для лимфы и может также выделять жидкую лимфу, богатую ионами K^+, омывающую дендриты рецепторной клетки. *Клетка 2* (трихогенная клетка) выделяет специальный кутикулярный белок, из которого образуются ствол волоска и дистальное отверстие. Затем эта клетка видоизменяется, подобно клетке 1, и участвует в формировании полости для лимфы. *Клетка 3* образует капсулу вокруг дендритов рецепторов, находящихся внутри ствола волоска. *Клетка 4* подвергается еще нескольким дополнительным делениям, что приводит в итоге к образованию сенсорных рецепторных клеток.

Можно отметить, что в действительности отдельный волосок является многоклеточным и многофункциональным органом. Отдельные клетки обеспечивают формирование структурной основы деления на отсеки (компартментализации), секреторную активность и сенсорную рецепцию. Специализация структуры клеток и их функции начинается уже на стадии двух клеточных делений. В случае тормогенных и трихогенных клеток после завершающего деления наблюдается явная последовательная специализация. Напротив, для дифференцировки пяти специфических рецепторных клеток требуются дополнительные деления. Как будет обсуждаться ниже в главе 12, каждая клетка специализируется для восприятия различных внешних стимулов.

В последние годы детальное исследование развития центральной нервной системы у прямокрылых выполнено совместно

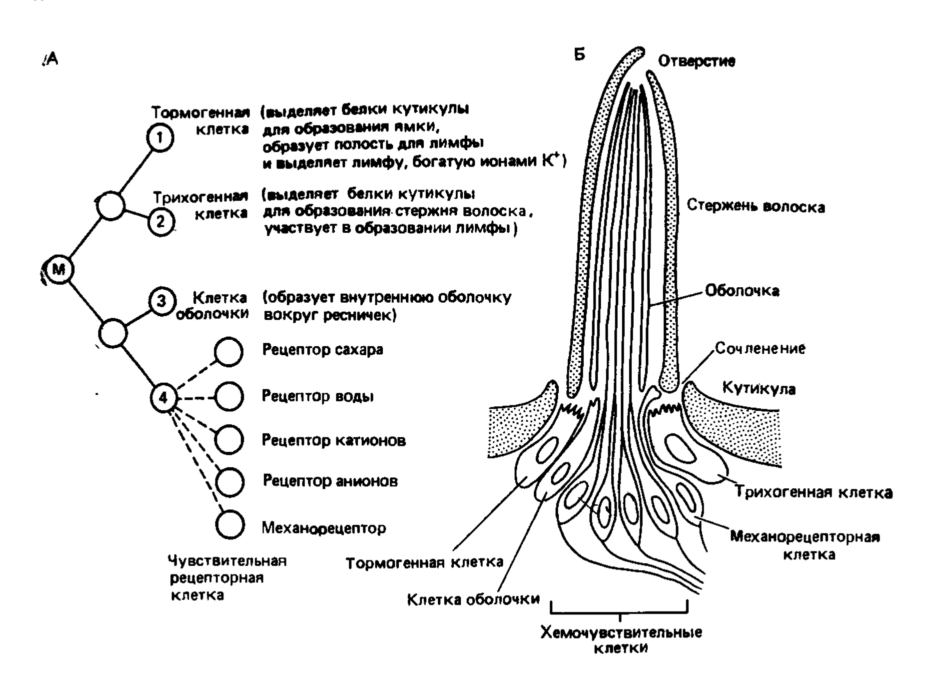


Рис. 10.5. А. Развитие различных клеток, участвующих в формировании чувствительного вкусового волоска из единственной исходной «материнской клетки» (М) у насекомого (Hansen, 1978). Б. Строение чувствительного вкусового волоска у взрослой особи (Dethier, 1976).

М. Бейтсом, К. Гудменом и М. Спитцером (M. Bates, G. Goodman, M. Spitzer). У эмбриона нервный тяж сравнительно тонок и прозрачен, что позволяет на живой особи наблюдать в микроскоп не только отдельные клетки, но и их конусы роста, а также использовать внутриклеточные микроэлектроды для регистрации электрической активности и введения красителя. На нескольких типах нейронов удалось проанализировать полную последовательность всех стадий процесса — от клетки-предшественника до зрелого нейрона. Как показано на рис. 10.6А, Б, некоторый ганглий, например третий грудной, содержит определенный набор клеток-предшественников. Имеется латеральная группа из 30 нейробластов (НБ) и расположенная по средней линии группа медианных клеток-предшественников (МК), а также одиночный медианный нейробласт (МНБ). Справа на рисунке показана последовательность клеточных делений. Каждая МК делится только один раз. Каждый НБ делится несколько раз, что приводит к образованию цепочки ганглиозных материнских клеток (ГМК). Каждая из них делится на ганглиозные

клетки (ГК), которые затем подвергаются дифференцировке и приобретают свой окончательный вид зрелых нейронов (Н). Из каждого НБ в соответствии с этим фиксированным распределением возникает от 10 до 100 потомков, после чего НБ дегенерирует и погибает.

Производя на разных стадиях развития внутриклеточную инъекцию флуоресцирующего красителя, можно изучать развитие аксонов и дендритов отдельных идентифицированных нейронов. Самые первые аксонные пути, соединяющие соседние ганглии, образованы клетками-пионерами. Как показано на рис. 10.6В, одной из таких клеток является клетка МК2. Аналогично этому сенсорные нейроны, расположенные на периферии (ПН1), посылают к ганглию пионерные волокна. Клетки, дифференцирующиеся в этом ганглии позже, посылают свои аксоны вдоль путей, проложенных пионерным аксоном. В качестве примера можно указать клетку МК3, которая вначале лишена отростков; дифференцировка с образованием аксона отмечается на 6-й день (см. рис. 10.6Г). В период между 6-м и 12-м днями следует усложнение дендритных ветвей, что приводит к приобретению окончательной формы, характерной для зрелого нейрона, называемого *Н*-нейроном.

Свойства возбудимости. Одновременно с дифференцировкой формы нейрона происходит приобретение характерных физиологических свойств. Этот процесс изучался на множестве различных систем, включая мышечные клетки, клетки нейробластомы в культуре, большие идентифицированные нейроны типа клеток Рогона — Бирда у лягушки, а также несколько разных типов клеток у прямокрылых.

Общим результатом множества выполненных работ было установление того, что клетки возбудимы уже на ранних стадиях развития и что входной ток (деполяризующий клетку), переносится ионами Ca^{2+}. Этот факт уже отмечался в главе 7. На ранних стадиях развития для клеток характерно, что они связаны щелевыми контактами. Как обсуждалось выше, кальциевый спайк может формироваться в теле клетки или конусе роста. У некоторых клеток такой механизм генерации спайков сохраняется до зрелости (например, у мышечных клеток). Во многих системах наблюдается переход к генерации спайков с помощью ионов как натрия, так и кальция, и в конце концов с помощью только Na^{+}. Это в особенности характерно для проекционных нейронов с длинными аксонами. Напротив, многие из клеток, не генерирующих спайки, на всех стадиях развития обладают невозбудимыми мембранами. Имеется и другой случай, когда некоторые клетки возбудимы на ранних стадиях развития.

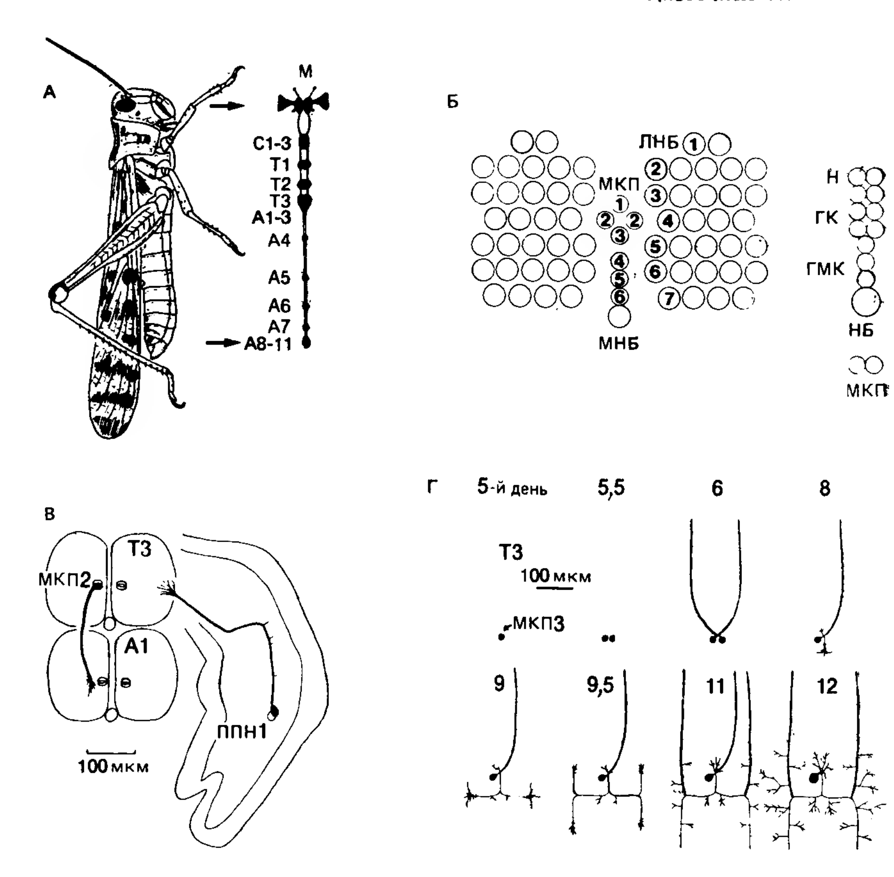


Рис. 10.6. Дифференцировка нейронов в центральной нервной системе кузнечика. **А.** Вид кузнечика сбоку. Показана центральная нервная система в составе мозга (М) и соответствующих передних сегментарных (ПС), торакальных (Т) и абдоминальных (А) ганглиев. **Б.** Идентифицированные клетки-предшественники в ганглии Т3, включая латеральные нейробласты (ЛНБ), медиальный нейробласт (МНБ) и медианные клетки-предшественники (МКП). Справа показана последовательность клеточных делений. Единственным делением МКП образуются нейроны; НБ дают начало последовательности клеток, начиная от ганглиозной материнской клетки (ГМК) вплоть до ганглиозных клеток (ГК), которые дифференцируются, образуя нейроны (Н). **В.** Пионерные аксоны, посылаемые МКП2 и периферическим пионерным нейроном (ППН1). **Г.** Дифференцировка МКП в Н-нейрон в возрасте 5—12 дней. Рисунки сделаны после инъекции красителя люцифера желтого. (А, Б, В — Goodman, Bate, 1981; Г — Goodman et al., 1981.)

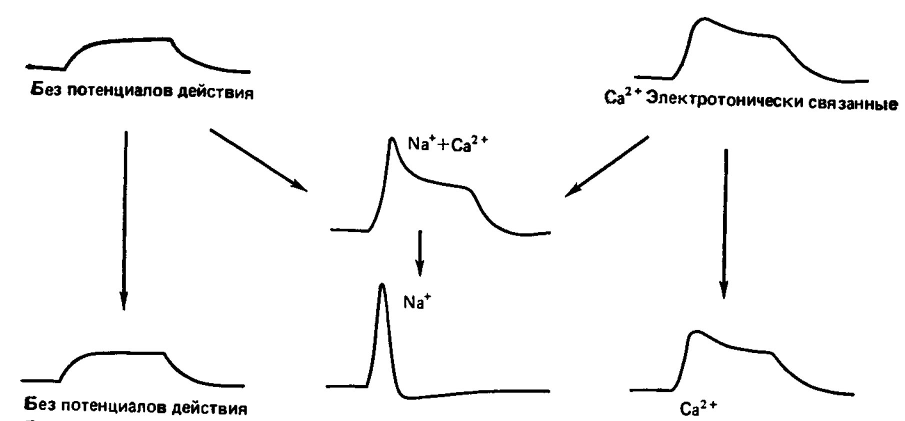


Рис. 10.7. Схема, иллюстрирующая варианты последовательных проявлений свойств возбудимости и невозбудимости у развивающихся нейронов. (Spitzer, 1979).

Некоторые из указанных отношений показаны на рис. 10.7. Следует подчеркнуть, что любое из рассмотренных выше свойств может проявляться только в определенном участке нейрона, на определенном этапе развития или же в связи с определенной датой рождения. Например, у прямокрылых имеется популяция дорсальных непарных медианных (ДНМ) нейронов, в состав которой входят субпопуляции клеток, зависящих от того конкретного момента времени, когда они образовались из медианного нейробласта. Самые первые из образующихся клеток отличаются способностью генерировать соматические и аксонные спайки, затем появляются клетки с дендритными и аксонными спайками, после них — клетки только с аксонными спайками и, наконец, нейроны, в которых спайки не генерируются. Последний из названных типов — это локальносетевой нейрон. Этот факт согласуется с явлением, обнаруженным у многих позвоночных, когда небольшие интернейроны дифференцируются в последнюю очередь, в результате чего они оказываются в наибольшей степени подверженными влиянию средовых или иных формообразующих факторов.

Как уже отмечалось выше, наличие кальциевых спайков на ранних стадиях развития может иметь значение для управления подвижностью конусов роста. Кроме того, ионы Са должны быть важны для нейросекреторной активности развивающегося нейрона, а также могут играть определенную роль в управлении процессом внедрения рецепторных белков, чувствительных к медиатору, в поверхностную мембрану. Эти и другие возможные функции ионов Са в процессе развития нейрона можно сопоставить со схемой, приведенной на рис. 9.4.

Клетки симпатических ганглиев. Ранее мы уже обсуждали традиционный взгляд, согласно которому нейрон во всех своих терминалях выделяет один и тот же медиатор (так называемый закон Дейла). Когда и каким образом нейрон приобретает способность выделять определенный медиатор?

Некоторую ясность в эту проблему внесли эксперименты с культурой клеток симпатических ганглиев. Основанием для этих исследований послужило наблюдение о том, что в случае трансплантации «стволовых» областей нервного гребня, которые обычно дают начало клеткам симпатических ганглиев, в передние области, из которых обычно развиваются вагусные клетки, стволовые клетки утрачивают обычный адренэргический характер. При культивировании было обнаружено, что если нейроны симпатических ганглиев сохраняются в отсутствие других типов клеток, то у них развиваются адренэргические свойства, т. е. они захватывают, хранят, синтезируют и выделяют из своих терминалей норадреналин. Кроме того, они образуют морфологические синапсы, содержащие небольшие зернистые пузырьки, как у обычных зрелых адренэргических синапсов.

Напротив, если нейроны содержатся в одной культуре с другими типами клеток, например с клетками миокарда (миоцитами), у нейронов развиваются холинэргические свойства. Они синтезируют примерно в 1000 раз больше ацетилхолина, чем изолированные нейроны в культуре; холинэргические синапсы образуются на других нейронах или на мышечных клетках; при этом количество норадреналина и число зернистых пузырьков значительно снижено. Так же действует просто среда, в которой содержались миоциты или другие клетки, не являющиеся нейронами. Такую среду поэтому называют кондиционированной. Полагают, что она содержит вещество или вещества, которые опосредуют этот эффект. Меняя интенсивность воздействия другими клетками или кондиционированной средой, можно влиять на равновесие между адренэргическими и холинэргическими свойствами одной и той же клетки (рис. 10.8).

Эти результаты показывают, что клетки нервного гребня потенциально являются «бифункциональными» нейронами. На очень ранних стадиях развития эти клетки действительно могут синтезировать и выделять одновременно оба вида медиатора. Они сохраняют способность быть адренэргическими или холинэргическими и после последнего митоза, а экспрессия одного или другого фенотипа определяется химическими факторами клеточной среды. Таким образом, эти эксперименты на уровне одиночных клеток указывают способы, посредством которых клеточный генотип взаимодействует с окружающей средой, в результате чего возникает клеточный фенотип.

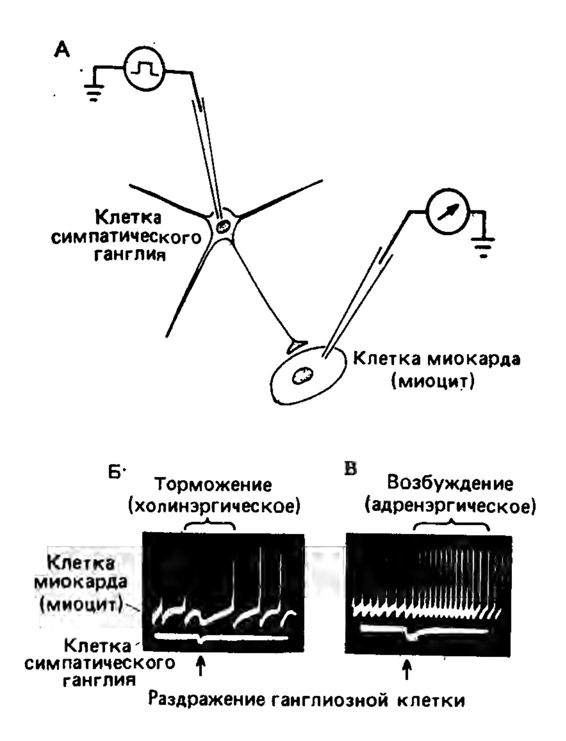


Рис. 10.8. Двойственность медиаторной функции клеток развивающихся симпатических ганглиев крысы. **А.** Схема, на которой показана клетка ганглия и клетка миокарда. **Б.** При нормальной омывающей среде раздражение нейрона приводит к торможению импульсации миоцита. **В.** Добавление к прежней среде атропина блокирует торможение (что указывает на его холинэргическую природу), не влияя на возбуждающее действие. Последнее блокируется после добавления в раствор пропранолола, что указывает на адренэргическую природу этого действия. (Potter et al., 1981.)

Формирование синаптических контактов

Как неоднократно подчеркивается в этой книге, основа нервной организации — образование синаптических сетей. При формировании этих сетей требуется огромная точность; отклонения от норм поведения, наблюдавшиеся у человека и у других животных, возникают из-за аномалий в формировании контактов в соответствующих сетях (см. гл. 31). В развитии, так же как и в политике, *своевременность* решает все. Анализ экспериментальных данных позволяет установить сложную последовательность этапов в процессе формирования специфических контактов. В табл. 10.2 дается сводка основных этапов, которые уда-

Таблица 10.2 Этапы формирования специфических синаптических контактов

1. Нейрон должен в установленное время покинуть клеточный цикл
2. Он должен мигрировать в соответствующую область
3. Он может занять особое место относительно своих соседей
4. Должны развиться дендриты характерной формы и ориентации
5. Аксон должен выйти из тела клетки и прорасти в правильном направлении в сторону своей терминальной области
6. Аксон должен направить свои ветви на соответствующую сторону мозга
7. Аксон должен направить свои ветви в точно определенную область или в несколько областей
8. Внутри области аксон должен ветвиться в точно определенном месте или слое
9. Терминальное поле данного аксона должно быть упорядоченным и иметь определенную топографическую связь с телами клеток в зонах его возникновения и терминации
10. Терминали аксона могут оканчиваться только на определенных типах клеток в пределах терминальной области
11. Терминали аксонов могут оканчиваться только на определенных частях этих клеток (например, на участке поверхности дендрита)

лось пока идентифицировать. Как видно из таблицы, весь процесс охватывает время от момента появления нейрона через стадию миграции и дифференцировки до стадии окончательного созревания каждой части клетки.

Ретино-тектальный путь. Способы взаимодействия популяций нейронов при формировании нейронных сетей изучались в целом ряде экспериментальных условий и на самых разных системах. На современные представления большое влияние оказали результаты пионерных экспериментов Р. Сперри (R. Sperry) из Калифорнийского технологического института. Его работы были выполнены на ретино-тектальном пути амфибий, который состоит из аксонов ганглиозных клеток сетчатки, направляющихся в зрительный тектум — основной релейный центр зрительной информации в мозге низших позвоночных (см. рис. 3.6). Сперри перерезáл один из зрительных нервов и поворачивал глазное яблоко на 180°. Было обнаружено, что после завершения регенерации зрительного нерва аксоны снова проросли к своим прежним участкам-мишеням. Карта проекций сетчатки на тектум была сохранена, несмотря на поворот глазного яблока и дезорганизацию в процессе повторного роста после перерезки (рис. 10.9). На основе полученных данных Сперри постулировал, что между аксонами и их нейронами-мишенями существует *химическое сродство.* Он предположил, что таким сродством обеспечивается не только восстановление связей при регенерации, но и их формирование при нормальном развитии.

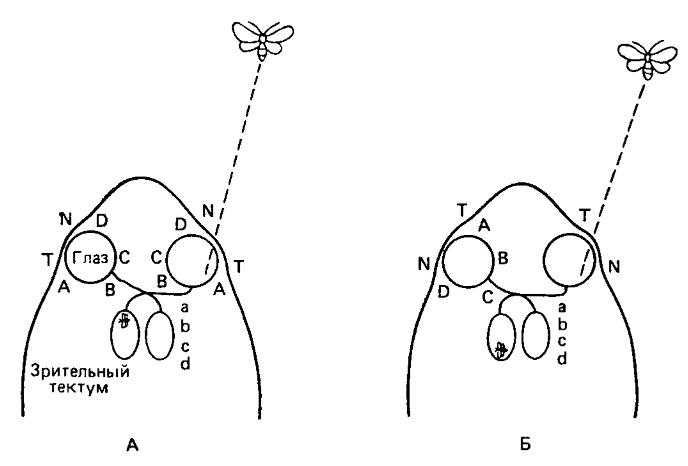


Рис. 10.9. Проекция мухи на сетчатку обычной лягушки (А) и лягушки, у которой глазные яблоки были повернуты на 180° (Б). Обратите внимание на сетчаточные точки A—D и их проекции на зрительный тектум. (Lund, 1978.)

Поскольку сетчатка проецируется на тектум с высокой точностью, эта система стала предметом многочисленных исследований, которые подтвердили и значительно расширили данные, впервые полученные Сперри. Эти работы несколько повлияли также и на интерпретацию результатов. Исходная гипотеза подчеркивала роль генетических механизмов в установлении характерного распределения синаптических контактов в нервной системе, однако, как выяснилось при изучении большинства систем, в процессе развития действуют дополнительные факторы (*эпигенетические* факторы, например влияние индивидуального опыта). Эти дополнительные факторы оказывают существенное влияние на окончательное распределение связей.

Генетические мутации. Формирование синаптических сетей изучалось также и в аномальных условиях, вызванных генетическими мутациями. В этом плане наиболее изученными видами из беспозвоночных оказался круглый червь *Coenorhabditis elegans* и плодовая мушка *Drosophila melanogaster*. Смысл этих экспериментов состоит в воздействии рентгеновским излучением для получения одиночной мутации, проявляющейся в виде определенной поведенческой аномалии, с последующим выяснением аномалии на уровне синаптических контактов.

Использование мутантных особей особенно оправдано при изучении принципов формирования корковых структур у позвоночных. Самые первые и наиболее полные исследования были проведены на мутантных линиях мышей, полученных Р. Сидманом, Пашко Ракичем (R. Sidman, Pasko Rakic) и их сотрудни-

ками в Гарварде. Большинство этих линий классифицировалось по характеру влияния мутаций на локомоцию, а клеточные механизмы анализировались преимущественно на мозжечке. В зависимости от характера расстройства локомоции эти мутантные линии получали наименования «вертунов» (reelers), «трясунов» (staggerers), «шатунов» (weavers) и др. Каждый вид расстройства сопоставлялся с особенностями дезорганизации коры мозжечка.

Полученные результаты в совокупности представлены на рис. 10.10 для трех групп мутантов — шатунов, вертунов и трясунов — и сравниваются с нормой. В общих чертах картина получилась следующая. В норме (А) кора мозжечка состоит из упорядоченных слоев, в которых определенным образом расположены специфические нейроны и синапсы (детальнее это будет излагаться в гл. 22). У большинства гомозиготных мышей-шатунов (Б) бóльшая часть клеток-зерен дегенерирует до начала их миграции из поверхностного слоя в глубину, где эти клетки расположены у взрослых животных в норме. Кроме того, изменения затрагивают и один вид радиальных глиальных клеток, называемых бергмановской глией, которые в нормальном процессе развития служат своего рода проводниками при миграции тел клеток-зерен. Имеются также свидетельства того, что у мышей-шатунов аномально высоко содержание в крови холестерина и близких к нему липидов, что может отрицательно влиять на клетки-зерна и глиальные клетки.

Основной аномалией мутантов-вертунов (В) является отсутствие клеток-зерен, которые *все* задерживаются в поверхностном слое, в результате чего обычные отношения между слоями, наблюдаемые у взрослых мышей, изменяются на обратные. Вследствие этого число параллельных волокон уменьшено, а у клеток Пуркинье отсутствует характерное ветвление. Изменения клеток Пуркинье, видимо, указывают на то, что созревание дендритных ветвей и дендритных шипиков в своей заключительной стадии регулируется аксонами клеток-зерен, которые в норме представлены параллельными волокнами.

Последний пример — это мутанты-трясуны (Г). Здесь, по-видимому, в основном поражаются клетки Пуркинье, у которых отмечается недоразвитие дендритного дерева и сохраняется несколько признаков, характерных для эмбриональной стадии. Клетки-зерна нормально мигрируют, оставляя позади свои аксоны в виде параллельных волокон. Однако в отсутствие полноценных клеток Пуркинье, дендриты которых являются для параллельных волокон постсинаптическими мишенями, клетки-зерна дегенерируют. Это происходит несмотря на то, что у дендритов недоразвитых клеток Пуркинье, как и положено, имеет мес-

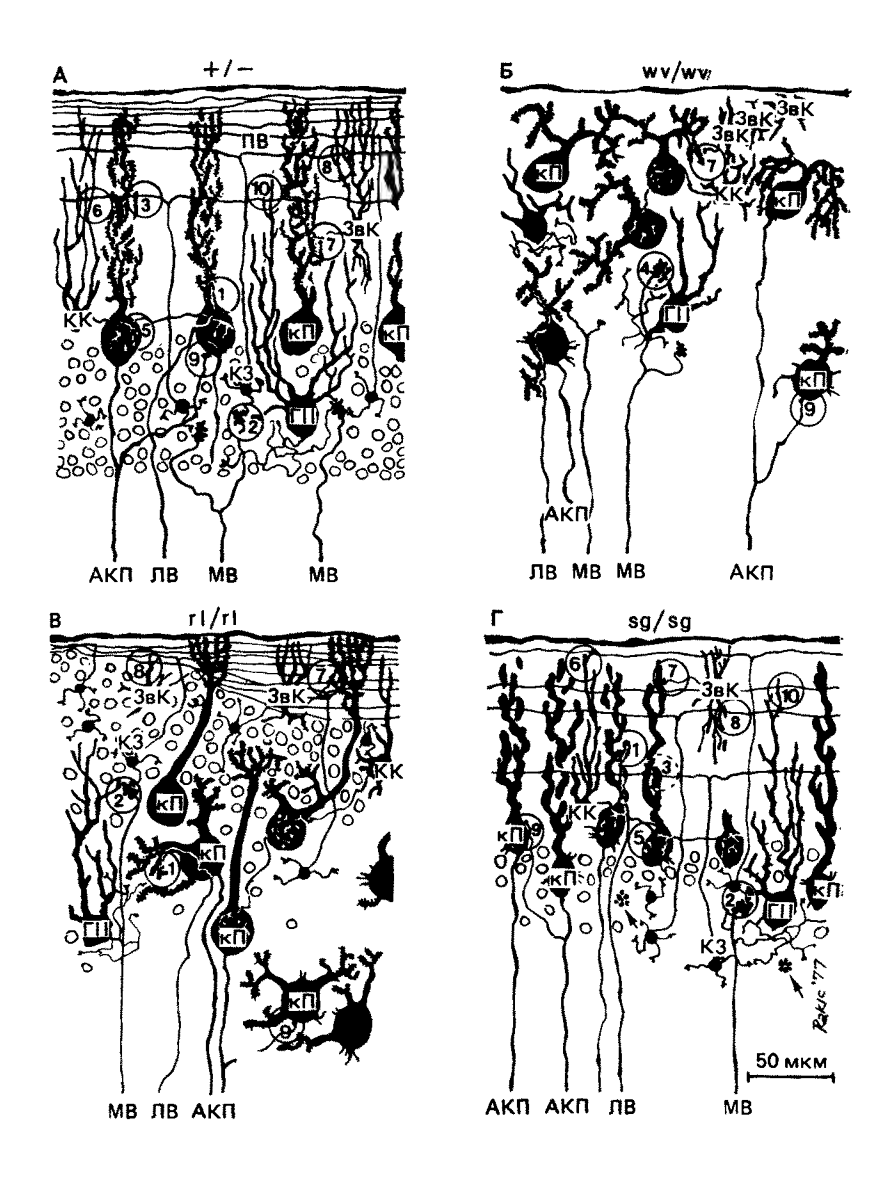


Рис. 10.10. Типы клеток в мозжечке нормальной мыши (А) и в мозжечке нескольких мутантных линий (Б—Г). КК — корзинчатая клетка; ЛВ — лиановидные волокна; КЗ — клетки-зерна; ГII — клетка Гольджи типа II; МВ — мшистые волокна; КП — клетки Пуркинье; АКП — аксоны клеток Пуркинье; ПВ — параллельное волокно; ЗвК — звездчатая клетка. Цифры в кружках означают соответствующие типы синапсов. Остальные объяснения в тексте. (Caviness, Rakic, 1978.)

то постсинаптическая специализация (образуются субмембранные уплотнения).

Таким образом, судя по этим исследованиям, в формировании нейронных сетей участвует множество факторов. Трудность интерпретации связана с тем, что действие гена никогда не бывает изолированным; напротив, каждый мутант — результат комбинации ряда эффектов. Эти эффекты не ограничиваются областью мозжечка, а включают множество аномалий во всей нервной системе. Несмотря на эти осложнения, некоторые из генных эффектов удивительно специфичны. Кроме того, электрофизиологические исследования клеток Пуркинье у вертунов и шатунов показали, что, несмотря на аномальную морфологию этих клеток, в основном свойства их возбудимой мембраны нормальны. Полученная картина отчетливо свидетельствует о глубоком влиянии генных аномалий на процесс развития и в то же время о том, что существуют резервные возможности, обеспечивающие создание более или менее нормальных нервных связей, несмотря на указанные аномалии.

Созревание

Созревание — это процесс, в результате которого нейроны и нейронные сети приобретают свою окончательную форму. Этот процесс нельзя точно определить, поскольку он служит непрерывным продолжением предыдущих стадий дифференцировки и включает завершение многих из процессов, перечисленных в табл. 10.2. Из них мы рассмотрим два, представляющие особый интерес.

Во-первых, не все нейроны данной области дифференцируются, мигрируют и достигают стадии созревания в одно и то же время. На примере коры мозжечка мы видели, что клетки-зерна мигрируют к своим окончательным позициям и принимают свой окончательный вид намного позже того момента, когда свои места занимают клетки Пуркинье. Также и в других областях мозга небольшие интернейроны достигают своих окончательных позиций и принимают окончательный вид позже проекционных нейронов. Это позволяет заключить, что речь идет об общем правиле, справедливом для всей нервной системы: небольшие нейроны и локальные синаптические сети более подвержены влияниям жизненного опыта.

Важной стадией созревания является приобретение миелиновой оболочки. После того как первые гистологи научились окрашивать миелин, они научились наблюдать начало миелинизации и стали этот процесс считать критерием созревания. Однако большинство аксонов в мозге не являются миелинизированными или миелинизированы в незначительной степени. Кроме того, сейчас признается, что миелинизация более крупных аксонов — только один из многих этапов процесса созревания. Тем не менее справедливо утверждение, что разные области мозга очень сильно различаются по срокам завершения миелинизации. Миелинизация — это один из заключительных этапов созревания. Она обычно начинается на поздних стадиях эмбриогенеза или в самом начале постнатального развития, после того как все проекционные нейроны займут свои места, и продолжается длительный период времени (у человека период детства).

Гибель клеток

Мы склонны считать смерть конечной точкой существования старого организма, однако с точки зрения процесса развития это не так. Здесь дегенерация и гибель определенных клеток, волокон и синаптических терминалей являются неотъемлемыми частями процесса развития. Впервые это было показано на позвоночных в 1949 г. двумя исследователями — В. Хамбургером и Р. Леви-Монтальчини (C. V. Hamburger, R. Levi-Montalcini) из Вашингтонского университета. Они обнаружили, что в течение определенного короткого периода времени в самом начале эмбрионального развития происходит дегенерация большого числа клеток в спинальных ганглиях и в моторных областях спинного мозга. Было установлено, что это происходит приблизительно в тот момент, когда периферические волокна устанавливают свои связи на периферии.

Как и многие другие важные открытия, это открытие сначала не привлекло внимания и осталось в тени. Однако примерно через 10 лет вопрос возник снова в связи с изучением других отделов нервной системы. Полученные результаты показали, что гибель клеток — обычное явление для многих ее отделов. Численность гибнущих нейронов довольно значительна: в некоторых случаях она достигает 75% (рис. 10.11). Часто отмечается совпадение момента гибели клеток с моментом иннервации клетками данной области своих мишеней. Отсюда было сделано предположение, что при иннервации между аксонами возникает конкуренция за мишени, и те клетки, которые «проигрывают» в этой конкуренции, погибают. Это в свою очередь означает, что те клетки, которые выживают, получают от иннервируемых клеток какой-то сигнал или поддерживающий трофический фактор. Таким образом, по крайней мере в некоторых случаях установления синаптических контактов происходит конкуренция за мишени, укрепление успешных связей и устранение бесполезных или избыточных.

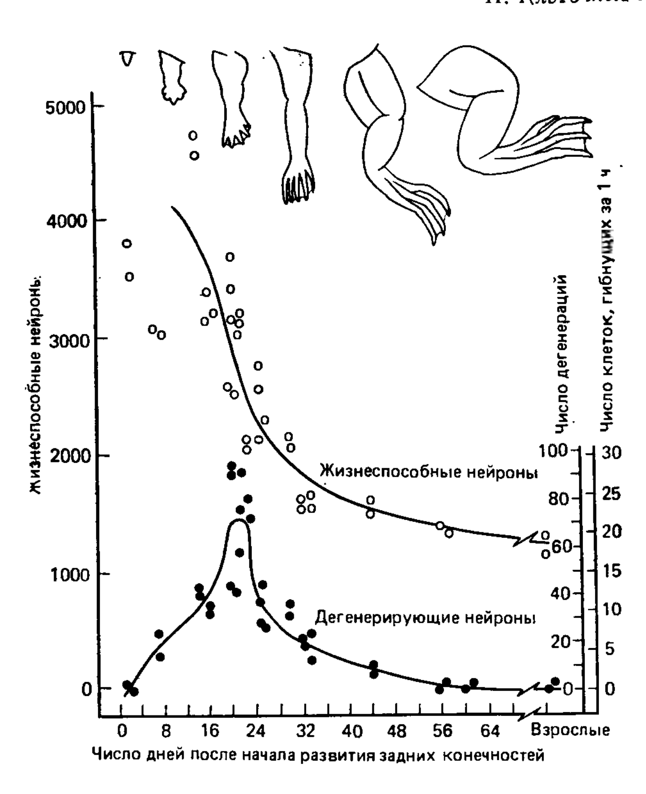


Рис. 10.11. Число жизнеспособных и дегенерирующих нейронов в переднем роге поясничного отдела спинного мозга лягушки в период развития задних конечностей (Hughes, in: Jakobson, 1978.)

Обстоятельства, связанные с гибелью клеток, проявляются также и на уровне отдельных терминалей и синапсов. Например, начальный сегмент аксона мотонейронов спинного мозга имеет синапсы, которые на более поздних стадиях эмбрионального развития исчезают. Другой пример связан с мозжечком, где на ранней стадии развития тело клеток Пуркинье «ощетинивается» шипиками, образующими синапсы с лиановидными волокнами; позже и эти шипики, и соответствующие синапсы полностью счезают. Возможно, ранние соединения помогают образованию других синапсов или, быть может, обеспечивают некоторый контроль над возбудимостью, который необходим на определенной стадии развития.

Линька. По-видимому, наиболее четкие данные о механизмах управления перестройкой, происходящей в процессе развития, получены при изучении метаморфоза насекомых. Тот факт, что прохождение насекомых через последовательные стадии

вплоть до формирования взрослой особи контролируется мозгом, был установлен в серии классических экспериментов, выполненных в 1930-х и 40-х годах В. Уиглсворсом (V. Wigglesworth) из Англии. История этого открытия хорошо известна и будет упомянута здесь лишь вкратце. Объектом изучения Уиглсворса был кровососущий клоп *Rhodnius*. Во время каждой из своих пяти нимфальных стадий (возрастов) насекомое должно поглотить огромное количество крови. При этом растяжение пищеварительного канала раздражает соответствующие рецепторы, которые посылают импульсы по волокнам в мозг. Хотя до сих пор неизвестно, по каким именно путям проходят эти сигналы, определенно известно, что их адресатом являются нейросекреторные клетки в протоцеребруме, которые синтезируют *торакотропный гормон* (рис. 10.12). Под влиянием стимуляции эти клетки выделяют данный гормон из своих нервных окончаний в кардиальных телах (corpora cardiaca) в кровь. Торакотропин стимулирует торакальную железу — эндокринный орган в груди, а та выделяет гормон *экдизон*, который вызывает линьку. Экдизон является стероидным гормоном, очень близким по своей химической структуре к стероидным гормонам позвоночных.

Таким образом, экдизон стимулирует рост и развитие. С ним взаимодействует другой гормон, который затормаживает процесс развития, — *ювенильный гормон.* Его выделяют клетки другого эндокринного органа, называемого прилежащими телами (corpora allata) (см.. гл. 2). В corpora allata имеются секреторные клетки эпителиального типа (у них отсутствуют такие характерные для нейрона структурные детали, как тельца Гольджи и аксоны), которые, как считают, и вырабатывают ювенильный гормон. Кроме того, эти клетки получают иннервацию от нейросекреторных клеток мозга, — аксоны некоторых из них проходят через corpora cardiaca и оканчиваются в corpora allata. Пока выделяется ювенильный гормон, насекомое продолжает линять, проходя через все нимфальные стадии (при этом оно остается в ювенильном состоянии). Однако при достижении последней нимфальной стадии выделение гормона резко сокращается, что позволяет насекомому превратиться во взрослую форму.

Выход бабочки из куколки регулируется еще одним гормоном, который синтезируется в мозге и накапливается в corpora cardiaca. Этот гормон представляет собой пептид с мол. массой 8500. Он не только инициирует выход бабочки из куколки, но, по-видимому, координирует также временной ход многих процессов развития.

Некоторые нейроны и мышцы личинки выполняют функции, характерные только для стадии личинки; после формирования

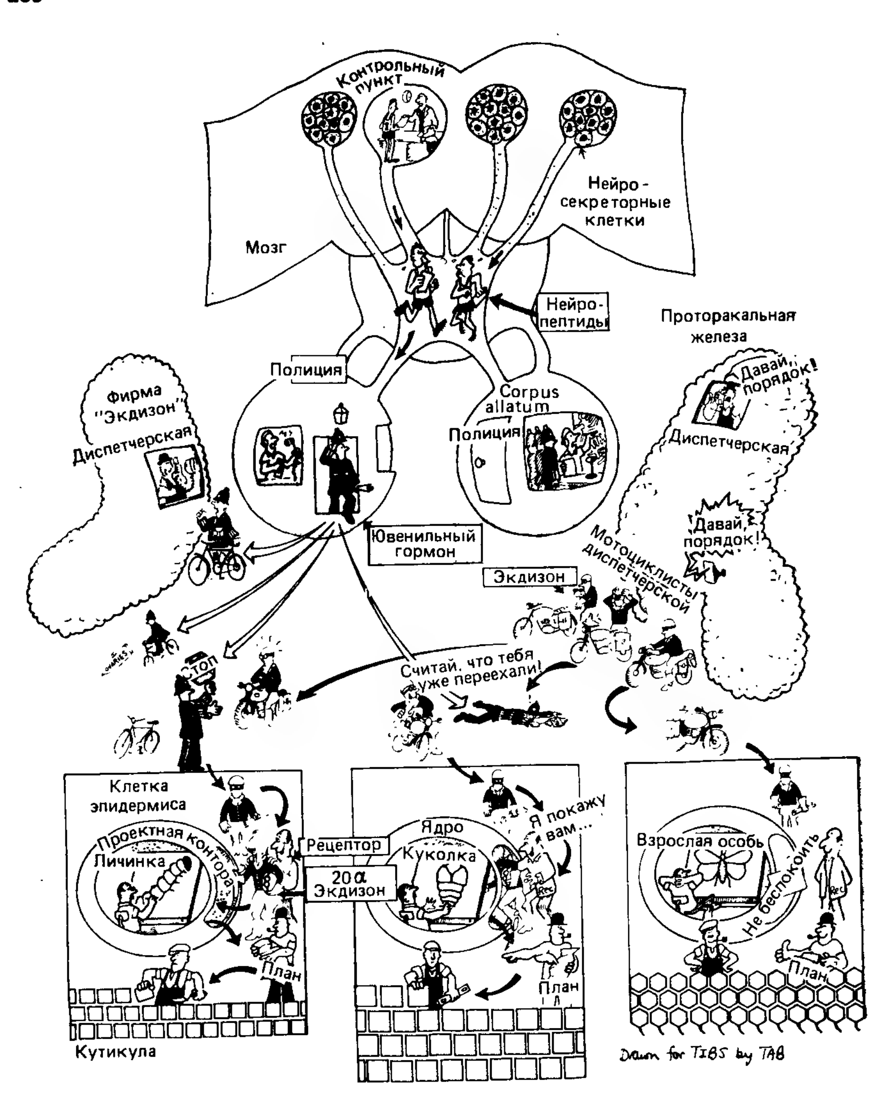


Рис. 10.12. Нейроэндокринная система насекомых и ее роль в регуляции процесса развития в представлении художника (Coudron et al., 1981).

имаго необходимость в них отпадает. Дж. Трумэн (J. Truman) и его сотрудники из Сиэтла, которые получили основные данные относительно механизмов выхода бабочки из куколки, показали, что нейроны и мышцы дегенерируют в результате событий, контролируемых гормоном. На рис. 10.13 показано, как

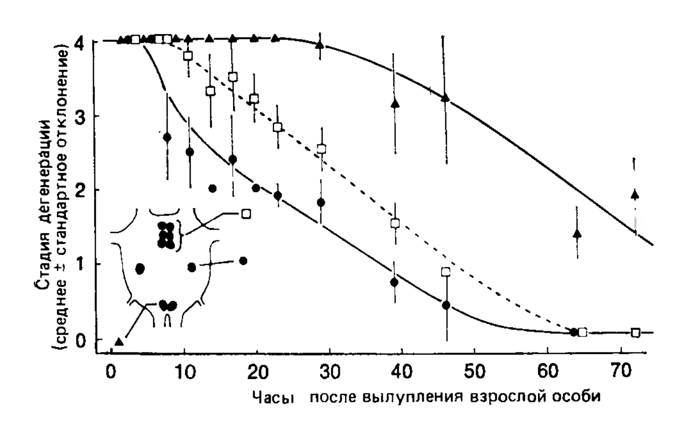


Рис. 10.13. Гибель трех классов мотонейронов брюшного ганглия в различные моменты развития бабочки *Manduca sexta* (Truman, Schwartz, 1980).

протекает во времени процесс редукции и исчезновения мотонейронов в брюшном ганглии бабочки (в мышцах, которые эти мотонейроны иннервируют, наблюдается такая же редукция). В этом ганглии, как и в большинстве ганглиев беспозвоночных, многие нейроны обладают характерной формой и занимают вполне определенные места, так что последовательность исчезновения клеток разных типов можно отчетливо проследить.

Такой тип исчезновения клеток называется *запрограммированной гибелью клеток* и служит моделью более общего явления, включающего те примеры, о которых ранее упоминалось. Предполагают, что у насекомых он совершается благодаря прямому действию пептидного гормона на определенные мышцы и нейроны. Этот процесс можно задержать искусственной стимуляцией мотонейронов. Трумэн получил данные в пользу того, что действие этого гормона сопровождается повышением внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (cGMP) и, очевидно, осуществляется с помощью этого «второго посредника».

Таким образом, метаморфоз насекомых регулируется сложной последовательностью гормональных влияний, которые в свою очередь контролируются центральной нервной системой. Сходные механизмы действуют при метаморфозе и у низших позвоночных, таких как лягушка, а также при более плавных, не таких резких изменениях в процессе развития высших позвоночных. В главах 24 и 28 мы будем рассматривать, как действуют на развитие позвоночных животных половые гормоны.

Регенерация и пластичность

Некоторые ткани организма сохраняют способность к образованию новых клеток из имеющихся клеток-предшественников в течение всей жизни животного. Например, постоянно обновляются клетки кожного покрова, а печень способна восстанавливаться даже из небольшого кусочка. Элементы нервной системы лишены такой способности. Известно лишь несколько исключений, например постепенное обновление обонятельных рецепторных клеток у позвоночных (гл. 13) во взрослом состоянии. Однако общим правилом, которое относится как к беспозвоночным, так и к позвоночным, является, по всей видимости, то, что как только процессы развития полностью завершаются, новые нервные клетки не возникают, а если и возникают, то в незначительном числе. Это, разумеется, главная причина того, что повреждение нервной системы вызывает столь необратимые изменения.

Неспособность к образованию новых нейронов могла бы означать, что зрелая нервная система представляет собой статичное устройство с жестко фиксированными связями. Однако это далеко от истины. Хотя новые нейроны не образуются, у каждого нейрона сохраняется способность к формированию новых отростков и новых синаптических контактов. Таким образом, несмотря на то что в каждом центре зрелой нервной системы тело нервной клетки является сравнительно неизменным компонентом, синаптические сети, образуемые между разными нейронами, подвергаются непрерывной модификации. Имеется также целый ряд веских поведенческих доказательств того, что наши нейронные сети способны изменяться: мы овладеваем новыми навыками и познаём новые факты, запоминаем их и затем можем их использовать самыми разными способами. Исследования, проведенные на клеточном уровне, позволили убедиться в том, что свойства клетки зависят от ее деятельности, и связать эту зависимость с молекулярными механизмами. Эти механизмы будут обсуждаться позже в нескольких главах, особенно в связи с клеточными и молекулярными свойствами, которые лежат в основе памяти и научения (гл. 30), а также функций коры головного мозга (гл. 31).

Перейдем теперь к реакции нервных клеток на повреждения. Хотя нервная система не может порождать новые нейроны взамен утраченных, каждая клетка способна дать новые отростки взамен тех, которые были утрачены или повреждены. Такая способность доказана описанными выше экспериментами по регенерации зрительного нерва, в которых установлена также способность нервной системы восстанавливать специфические синаптические связи.

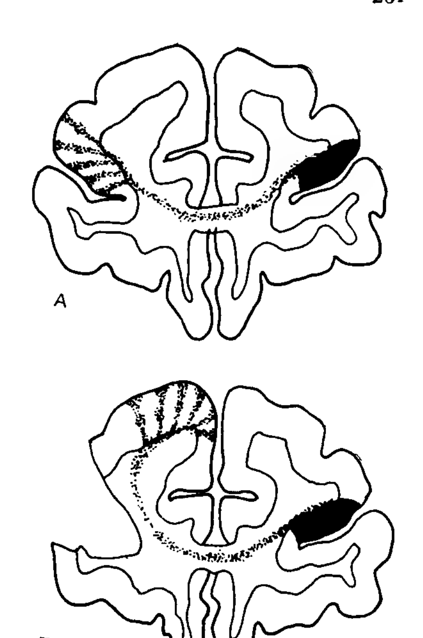


Рис. 10.14. Фронтальные срезы префронтальной доли мозга макака-резуса. **А.** Инъекция меченых аминокислот в правое полушарие показывает, как распределяются проекции, проходящие через мозолистое тело, в левом полушарии. **Б.** У этого животного за два месяца до инъекции удалили контралатеральную часть префронтальной коры. Регенерировавшие волокна, обнаруживаемые с помощью меченых аминокислот, иннервируют другую область коры. Обратите внимание на колончатый характер иннервации в обоих случаях. (Goldman-Rakic, 1981.)

Что касается центральной нервной системы, то яркой демонстрацией ее способности к регенерации могут служить эксперименты П. Гольдман-Ракич (P. Goldman-Rakic) и ее сотрудников. Они инъецировали меченные тритием аминокислоты в лобную ассоциативную кору одного полушария обезьяны и обнаружили перенос метки по волокнам, проходящим через мозолистое тело, в ту же область лобной коры другого полушария (рис. 10.14А). Затем такой эксперимент был повторен на животных, у которых соответствующая контралатеральная область была удалена. После операции волóкна мозолистого тела регенерировали. Когда эти волокна достигли контралатерального полушария и «обнаружили», что нормальный адресат отсутствует, они свернули в сторону и закрепились в соседней области коры (рис. 10.14Б). Хотя неизвестно, являются ли эти связи функциональными, полученные результаты указывают на наличие значительной «силы», которая действует внутри каждого нейрона, заставляя новые аксоны расти и формировать новые контакты даже в том случае, когда нет обычных мишеней. Другой интересный момент — характерное колонкообразное распределение окончаний волокон как в нормальных условиях, так и в случае экспериментально созданных условий. Как будет сказано в последующих главах, организация в виде колонок —

это один из принципов построения корковых синаптических сетей.

Наряду с врожденной тенденцией к образованию новых связей при повреждении старых нервным клеткам присуща способность устанавливать новые связи в случае утраты прежних постсинаптических мишеней. В этом смысле ключевым можно считать экспериментальное исследование, проведенное в 1958 г. У. Чамберсом и Дж. Лью (W. Chambers, J. Liu) из Пенсильванского университета. Они перерезáли в спинном мозге один пирамидный тракт и несколько лет спустя обследовали на обеих сторонах спинного мозга области окончания заднекорешковых волокон. Они обнаружили, что зона окончаний волокон была больше на той стороне, где производилась перерезка. Это позволило предположить, что у волокон дорсального корешка вырастают коллатерали, которые занимают «вакантные» синаптические участки.

Дж. Райзман (G. Raisman) из Оксфорда в 1969 г. остроумным способом доказал наличие этого процесса на синаптическом уровне. Он занимался изучением септального (перегородочного) ядра — области переднего мозга, которая имеет два ясно выраженных входа: один от гиппокампа, а другой от медианного пучка переднего мозга (МПП). Каждый из входов образует на септальных нейронах характерные синапсы, как это показано на рис. 10.15. Если вход от гиппокампа перерéзать, то увеличивается число крупных терминалей, образующих двойные синапсы и предположительно принадлежащих волокнам МПП. Напротив, если перерезать МПП, то синаптические участки на соме займут терминали от гиппокампа.

Эти результаты указывают на ту же конкуренцию за обладание синаптическими участками, которая наблюдается в процессе нормального развития. Потеря определенного типа синаптических терминалей стимулирует так называемый *спраутинг* (sprouting — разрастание) — возникновение аксонных выростов, обладающих *подвижностью* и способных прорастать к вакантным местам; одновременно стимулируется необходимая *аффинность*, с помощью которой устанавливаются новые синаптические контакты. Во многих отношениях такой процесс предполагает реактивацию механизмов, которые действовали в период развития.

Теперь сходные эксперименты проведены на ряде отделов нервной системы. Они показывают, что, если перерезается один вход, то другой вход расширяет свое терминальное поле, занимая свободные участки на телах клеток или их дендритах. Это проверено на гиппокампе, красном ядре, обонятельной коре и верхних бугорках четверохолмия. Помимо специфических путей такие же свойства обнаружены и в неспецифических путях. Так,

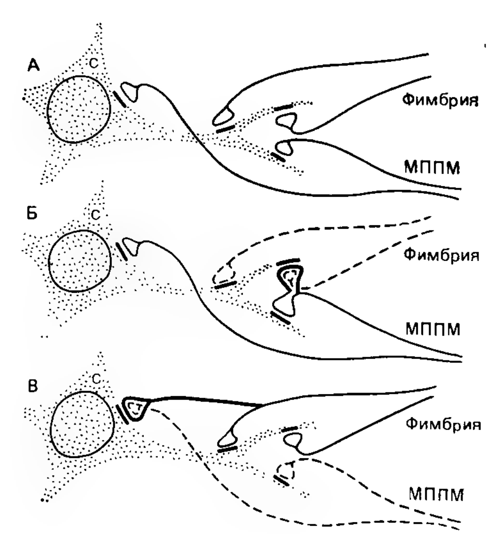


Рис. 10.15. Перестройка синаптических соединений в септальном ядре мозга крысы. **А.** Входы септальный клетки (С) в норме. Волокно фимбрии (Fimb) оканчивается на дендритах, тогда как волокна медиального пучка переднего мозга (МППМ) оканчиваются как на дендритах, так и на теле клетки. **Б.** Перерезка фимбрии (дегенерировавшие волокна показаны прерывистыми линиями). Терминали МППМ занимают свободные синаптические места на дендритах. **В.** Перерезка МППМ. Терминали фимбрии занимают свободные участки на теле клетки. (Rpeisman, 1979.)

когда удален мозжечок, в срезах переднего мозга усиливается флуоресценция норадреналин-содержащих волокон. Норадренэргические волокна как в мозжечок, так и в передний мозг посылаются клетками голубого пятна (см. гл. 25); таким образом, потеря ветвей, идущих в мозжечок, индуцирует разрастание ветвей в переднем мозге. Такого рода процесс *компенсаторного разрастания* был замечен у целого ряда клеток. Это позволяет предположить, что любая клетка запрограммирована на образование определенного количества синапсов и реагирует на повреждение нервной ткани таким образом, чтобы скомпенсировать потери и попытаться восстановить необходимое количество соединений, несмотря даже на то, что эти соединения могут образоваться в несоответствующих местах.

Полученные в этих экспериментах данные свидетельствуют в пользу постоянной конкуренции за синаптические контакты, причем каждый нейрон вовлечен в этот процесс как на стадии развития, так и на протяжении всей жизни особи. Такая конкуренция в значительной степени служит основой пластичности нейронных сетей. Нейробиологи только начинают приближаться к пониманию роли этой пластичности. Например, недавние ра-

боты показывают, что если у млекопитающего вырезать определенный участок мозга и пересадить его в мозг другого животного, то пересаженный участок дает отростки, которые установят связи с мозгом реципиента. Эксперименты такого рода вселяют надежду на то, что мы сможем не только выявить основные механизмы пластичности, присущие нормальному мозгу, но и со временем использовать их в клинике для компенсации последствий повреждения головного мозга.

Литература

Cajal S. Ramón y., 1911. Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés, Paris, Maloine.

Caviness V. S. Jr., Rakic P. (1978). Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice, Ann. Rev. Neurosci., **1**, 297—326.

Coudron T. A., Law J. H., Koeppe J. K. (1981). Insect hormones, Trends Biochem. Sci., **6**, 248—251.

Crelin F. S. (1974). Development of the nervous system, CIBA Clinical Symposia, **26**, 1—32.

Dethier V. G., 1976. The Hungry Fly, Cambridge, Mass., Harvard University Press.

Goldman-Rakic P. S., 1981. Development and plasticity of primate frontal association cortex. In: The Organization of the Cerebral Cortex (ed. by F. O. Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman and S. G. Dennis), Cambridge, Mass., MIT Press, pp. 69—97.

Goodman C. S., Bate M. (1981). Neuronal development in the grasshopper, Trends in Neurosci., **4**, 163—169.

Goodman C. S., Bate M., Spitzer N. C. (1981). Embryonic development of identified neurons: origin and transformation of the H cell, J. Neurosci., **1**, 94—102.

Grinvald A., Farber I. C. (1981). Optical recording of calcium action potentials from growth cones of cultured neurons with a laser microbeam, Science, 212, 1164—1167.

Hansen K. (1978). Insect chemoreception. In: Taxis and Behavior. Receptors and Recognition, Series B, Vol. 5 (ed. by G. I. Hazelbauer), London, Chapman and Hall, pp. 231—292.

Harrison R. G. (1907). Observations on the living developing nerve fiber, Anat. Rec., **1**, 116—118.

Jacobson M., 1978. Developmental Neurobiology, New York, Plenum.

Lund R. D., Landis S. C., Furshpan E. J. (1980). Dual function during development of rat sympathetic neurones in culture, J. Exp. Biol., **89**, 57—71.

Raisman G. (1969). Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat, Brain Res., **14**, 25—48.

Spitzer N. C. (1979). Ion channels in development, Ann. Rev. Neurosci., 2, 363—397.

Truman J. W., Schwartz L. M. (1980). Peptide hormone regulation of programmed death of neurons and muscle in an insect. In: Peptides: Integrators of Cell and Tissue Function, Soc. Gen. Physiol. Series, Vol. 35 (ed. by F. E. Bloom), New York, Raven, pp. 55—68.

Рекомендуемая дополнительная литература

Lanmesser L., Pilar G. (1974). Synaptic transmission and cell death during normal ganglionic development, J. Physiol., **241**, 737—749.

Lund R. D. (1980). Tissue transplantation: a useful tool in mammalian neuroembryology, Trends in Neurosci., **3**, XII—XIII.

Thomas J. B., Wyman R. J., 1982. A single gene mutation alters the morphology of the giant fiber in *Drosophila*.

III
Сенсорные системы

11
Введение: от рецепторов к восприятиям

Сенсорные системы служат хорошими отправными пунктами для изучения организации нервных клеток. С раннего детства мы испытываем множество ощущений и восприятий, составляющих часть нашей жизни. Те из них, которые особенно болезненны или приятны, становятся мощными факторами, формирующими пути нашего развития, характер личности и цели, к которым мы стремимся. Поскольку сенсорный опыт так непосредствен, понять его гораздо легче, чем многие другие аспекты нервной деятельности. Мы все более или менее согласны в том, какие существуют виды органов чувств. Мы знаем, что эти органы не только информируют нас, но часто и обманывают; они постоянно подвергают испытанию нашу способность судить о предметах.

Тот факт, что сенсорные восприятия так доступны нашему самонаблюдению, означает, что когда люди впервые приобрели способность думать и размышлять о своей собственной природе, они очень хорошо осознавали значение сенсорного опыта. Древнегреческие философы шестого века до н.э. умели делать различие между разумом, с одной стороны, и чувствами — с другой. Примером этому служит высказывание Гераклита, что «знание приходит к человеку через двери чувств». Тогда понимали, что разные чувства передаются через разные органы чувств, а также то, что различные чувственные впечатления объединяются в нашем уме. Некоторые из этих философов подозревали даже, что местом такого объединения является мозг. В этих идеях заложены корни физиологии и психологии.

Сенсорные модальности

Было бы очень интересно проследить, как развивались с тех пор понятия об органах чувств, но для того, чтобы понять основы современных представлений, нам не нужно возвращаться дальше XIX века. В 30-х годах прошлого столетия И. Мюллер (I. Müller) из Берлина опубликовал монументальное «Руководство по физиологии человека», которое долгие годы служило авторитетным учебником в Европе и Америке. В нем он

обобщил работы по сенсорной физиологии и провозгласил *«закон специфических нервных энергий»*. Этот закон гласит, что мы воспринимаем не сами предметы, а сигналы о них, передаваемые по нашим нервам, и что существуют разные виды нервов, причем каждый из них обладает своей «специфической энергией». Виды нервов, рассматриваемые Мюллером, соответствовали пяти главным чувствам, о которых говорил Аристотель: зрению, слуху, осязанию, обонянию и вкусу. Специфическая нервная энергия представляла собой ту *сенсорную модальность,* которую передавал каждый тип нервов. Основное состоит здесь в том, что нерв передает эту модальность независимо от того, что́ его стимулирует. Например, и электрическое раздражение, и удар по голове могут стимулировать слуховые нервы и вызвать в наших ушах звук.

Эта доктрина была применена в знаменитом судебном деле, к которому Мюллер был привлечен в качестве эксперта. На человека было совершенно нападение, и он обвинил в этом определенное лицо. Когда его спросили, как он мог опознать нападавшего в полной темноте, он ответил, что одно мгновение видел его при свете, возникшем от удара по голове! Мюллер объяснил, что давление на глаз действительно вызывает ощущение света — фосфен, но это чисто внутреннее явление, связанное с тем, что глаз отвечает световым ощущениям на любое раздражение.

По нашим теперешним представлениям, существуют специфические *рецепторные клетки,* настроенные на чувствительность к разным формам энергии в окружающей среде. Эти формы энергии служат стимулами для рецепторных клеток. В табл. 11.1 суммированы основные типы рецепторных клеток человека, органы, в которых они находятся, и формы энергии, к которым каждая из них чувствительна. Обратите внимание на то, что модальностей гораздо больше тех пяти органов чувств, которые мы имеем в виду в повседневной жизни. В число осознаваемых ощущений мы должны включить чувства давления, температуры и боли, а также чувства положения суставов и равновесия. Из этого перечня очевидно также, что имеются специализированные клетки, чувствительные ко многим стимулам внутри нашего тела, никогда не достигающим сознания. Особенно важны в этой группе рецепторы растяжения в стенках сосудов и мышцах, а также различные рецепторы, чувствительные к разным химическим факторам. Рецепторы во внутренних органах часто называют *интероцепторами,* или висцероцепторами, в отличие от обонятельных, слуховых и зрительных *экстероцепторов,* которые получают сигналы извне тела (называемых также дистантными рецепторами). В целом совокупность наших рецепторов дает нам информацию о множестве различных

Таблица 11.1. Главные типы сенсорных модальностей (Ganong, 1978, с изменениями)

Сенсорная модальность	Форма энергии	Рецепторный орган	Рецепторные клетки
Химическая			
Обычные вещества	Молекулы	Разные	Свободные нервные окончания
Артериальный кислород	Напряжение O_2	Каротидное тельце	Клетки и нервные окончания
Токсины (рвота)	Молекулярная	Продолговатый мозг	Хеморецепторные клетки
Осмотическое давление	Осмотическое давление	Гипоталамус	Осморецепторы
Глюкоза	Глюкоза	»	Глюкорецепторы
pH (спинномозговая жидкость)	Ионы	Продолговатый мозг	Клетки эпендимы
Вкус	Ионы и молекулы	Язык и глотка	Клетки вкусовых почек
Запах	Молекулы	Нос	Обонятельные рецепторы
Соматосенсорная			
Осязание	Механическая	Кожа	Нервные окончания
Давление	»	Кожа и глубокие ткани	Инкапсулированные нервные окончания
Температура	Температура	Кожа, гипоталамус	Нервные окончания и центральные нейроны
Боль	Разные	Кожа и разные органы	Нервные окончания
Мышечная			
Давление в сосудах	Механическая	Кровеносные сосуды	то же
Растяжение мышцы	»	Мышечное веретено	»
Напряжение мышцы	»	Сухожильные органы	»
Положение суставов	»	Суставная сумка и связки	»
Равновесие			
Линейное ускорение (сила тяжести)	»	Вестибулярный орган	Волосковые клетки
Угловое ускорение	»	» »	то же
Слух	»	Внутреннее ухо (улитка)	»
Зрение	Электромагнитная (фотоны)	Глаз (сетчатка)	Фоторецепторы

вещей — от ничтожных изменений во внутренней среде нашего организма до самых слабых сигналов, которые приходят к нам от отдаленнейших внешних объектов.

Модальность может включать разные субмодальности, или *качества*. Так, мы воспринимаем вкус разных веществ и их запахи; мы определяем температурные ощущения как тепло и холод; мы видим разные длины световых волн как разные цвета. В общем, точно так же, как модальность определяется главным образом типом рецептора, так и сенсорное качество основано на делении рецепторов на подтипы. Каждый подтип рецепторных клеток настроен на более узкий спектр стимульной полосы. Так, качества запаха зависят от того, что рецепторные клетки в носу по-разному чувствительны к различным молекулам в воздухе, а разные цвета зависят от фоторецепторов с различной чувствительностью к длинам световых волн.

Органы чувств и модальности, перечисленные в табл. 11.1, обнаружены у человека. Если же мы заглянем глубже в ход эволюции, то увидим, что основные категории модальностей вообще присущи большей части главных групп животных. Пожалуй, самыми основными модальностями являются химическое чувство и осязание, необходимые для самого существования животного, наряду с некоторой способностью к фоторецепции, позволяющей различать смену дня и ночи.

На уровне молекул и клеточных мембран основные рецепторные механизмы в пределах данной модальности имеют много общих свойств у разных типов и видов животных. Однако рецепторные клетки и органы чувств представлены множеством форм, как видно из обзора многообразных планов тела и нервных систем в животном мире, приведенного в главах 2 и 3. Не удивительно, например, что глаз плоского червя или насекомого отличен от нашего. Как и следовало ожидать, некоторые биологические виды обладают органами чувств, которых нет у человека, например электрические рыбы с их органами, чувствующими электрический ток, или моллюски с их осфрадильным органом, служащим для оценки состава воды, входящей в мантийную полость. Не удивительно также, что многие органы чувств могут отсутствовать, как, например, в случае крайней адаптации ленточного червя к паразитическому существованию в кишечнике хозяина. Наконец, несмотря на это разнообразие, нас не должно удивлять, что некоторые сенсорные клетки и органы представляют собой столь успешные приспособления, что, подобно обонятельным рецепторным клеткам или глазу позвоночных, они сравнительно мало различаются у многих видов.

В остальных шести главах этой части мы познакомимся с шестью основными классами сенсорных модальностей и соот-

ветствующими им органами чувств и сенсорными системами. Каждую модальность мы рассмотрим на примерах беспозвоночных и позвоночных и кончим человеком.

Для начала полезно иметь в виду, что существуют некоторые *основные механизмы*, общие всем сенсорным модальностям. Эти механизмы действуют на трех главных уровнях: сами сенсорные рецепторы; пути, проводящие информацию; нервные сети, лежащие в основе сенсорного восприятия. Все они приведены в табл. 11.2. Рассмотрим вкратце главные свойства этих общих механизмов, прежде чем перейти к отдельным сенсорным системам.

Таблица 11.2. Некоторые общие механизмы сенсорной переработки на уровнях рецепции, нейронных сетей и восприятия

Рецепция	Нейронные сети	Восприятие
Механизмы		
Преобразование	Дивергенция — конвергенция	Нейронные ансамбли
Рецепторный потенциал	Рецептивные поля	Кодирование интенсивности
Электротонический потенциал	Усиление контраста	Вычленение отдельных признаков
Кодирование импульсами	Центробежная регуляция	
Свойства		
Обнаружение	Обнаружение	Порог
Специфичность	Специфичность	Различение качества
Интенсивность	Интенсивность	Оценка величины
Адаптация	Адаптация	Адаптация
Усиление	Усиление	Пространственное различение и острота

Рецепторы

Для обнаружения и различения разных стимулов в окружающей среде и в нашем теле эти стимулы должны быть переведены из своих различных форм энергии на единый язык нервных сигналов. Это превращение называется *преобразованием*, или *трансдукцией*, а клетки, в которых это происходит, являются по определению *сенсорными (рецепторными) клетками*.

Одно из самых поразительных свойств сенсорных систем — это разнообразие рецепторных клеток. На рис. 11.1 схематически представлены некоторые главные их типы у позвоночных животных. Места, в которых происходит преобразование, по-

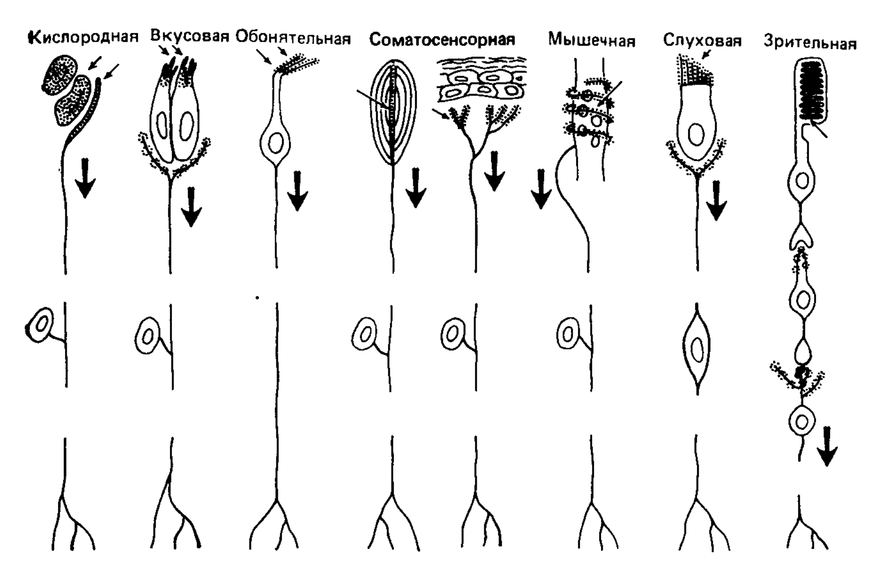


Рис. 11.1. Разные типы рецепторных клеток у позвоночных. Малыми стрелками показаны участки, на которые действуют сенсорные стимулы. Пунктиром отмечены участки, где происходит преобразование сенсорных стимулов, а также синаптическая передача; в тех и других местах происходит градуальная передача сигнала. Крупные стрелки — места возникновения импульса. (Bodian, 1962, с изменениями.)

крыты на рисунке точками. Преобразовывать стимул может вся клетка, как это происходит в некоторых химических рецепторных клетках, например чувствительных к напряжению кислорода в крови (на рисунке — слева). Но в большинстве случаев преобразование происходит в специальном участке сенсорной клетки. Специализация принимает много разных форм. В одних случаях это микроворсинки (вкус), в других — реснички (обоняние у позвоночных). В большей части рецепторов кожи, внутренностей и мышц участки преобразования находятся в окончаниях нервных волокон. Окончания могут быть свободными (голые нервные окончания), как в коже, или же они бывают погружены в специальные структуры, как в тельцах Гольджи или мышечных веретенах. Наконец, эти участки могут находиться в специальных внутриклеточных мембранах или органеллах, как в зрительных рецепторах.

Рассмотрим вкратце на уровне рецептора основные этапы перехода от стимула к импульсному сигналу в сенсорных нервах. Что касается первого этапа, *преобразования* сенсорного стимула, то природа молекулярных механизмов в мембранах рецепторных клеток вызывает большой интерес. К сожалению, взаимодействие между стимулом и специальными моле-

кулярными рецепторами в большинстве случаев еще мало понятно. Это объясняется тем, что рецепторные участки очень малы, часто они мало доступны, а процессы преобразования происходят быстро. Каковы бы ни были эти механизмы, рецепторные мембраны чрезвычайно чувствительны к соответствующему стимулу; как мы увидим, большей частью они лежат на теоретическом пределе чувствительности (например, волосковые клетки внутреннего уха способны обнаружить движение приблизительно такое же малое, как диаметр атома водорода).

Для следующего этапа преобразования — превращения изменений в молекулярном рецепторе в изменение мембранного потенциала рецепторной клетки — хотя бы созданы концептуальные модели. На рис. 11.2 представлены некоторые предполагаемые механизмы для трех типов рецепторов. В каждом случае можно видеть канал или равноценную ему структуру, позволяющую потоку ионов проходить через мембрану. Канал регулируется «воротной» молекулой. В хеморецепторе особая молекула заставляет рецепторную молекулу отодвинуть воротную молекулу, тем самым пропуская поток ионов через канал. В механорецепторе, как полагают, растяжение мембраны расширяет канал, пропуская в него ионный ток. В фоторецепторе позвоночного животного ионный ток происходит главным образом в темноте и блокируется действием света на мембраны дисков в рецепторе.

Эти и другие механизмы на молекулярном уровне будут рассмотрены в остальных главах данной части (гл. 12—17). Здесь же мы укажем, что все они обладают общим свойством создавать в конечном счете движение ионов, которое деполяризует мембрану, как показано стрелками на рис. 11.2; при этом меняется заряд мембраны, и возникающее изменение мембранного потенциала называется *рецепторным потенциалом*. Его механизм в принципе сходен с механизмом синаптического потенциала (см. гл. 8).

Следующий этап процесса, происходящего в рецепторной клетке, состоит в переходе от рецепторного потенциала к импульсу. Собственно говоря, этот переход происходит не прямо. Как видно на рис. 11.1, участки сенсорного преобразования и участки возникновения импульса (жирные стрелки) обычно разобщены. Иногда они находятся на некотором расстоянии друг от друга внутри тела клетки или в нервном волокне; в других случаях между этими участками встроен синапс. В сетчатке участки преобразования и возникновения импульса разделены двумя синапсами (рис. 11.1).

Как уже говорилось в главе 8, рецепторный потенциал, как и синаптический, распространяется посредством *электротонических потенциалов*. Об этом напоминают нам схемы на рис. 8.9. В клетке рецептора растяжения стимуляция усиливает положительный входящий ток через мембрану нервного окончания (как на рис. 11.2 Б), вызывая в окончаниях рецепторный потенциал, который распространяется электротоническими токами по клетке до места возникновения импульса в аксоне. В фоторецепторе позвоночных действие фотона на мембрану диска ведет к блокаде темнового тока, и создающееся при этом изменение мембранного потенциала распространяется по клетке до места синаптического выхода в окончании рецептора. Дальнейшие подробности относительно этих механизмов читатель найдет в главе 8, а также в главах 12—18.

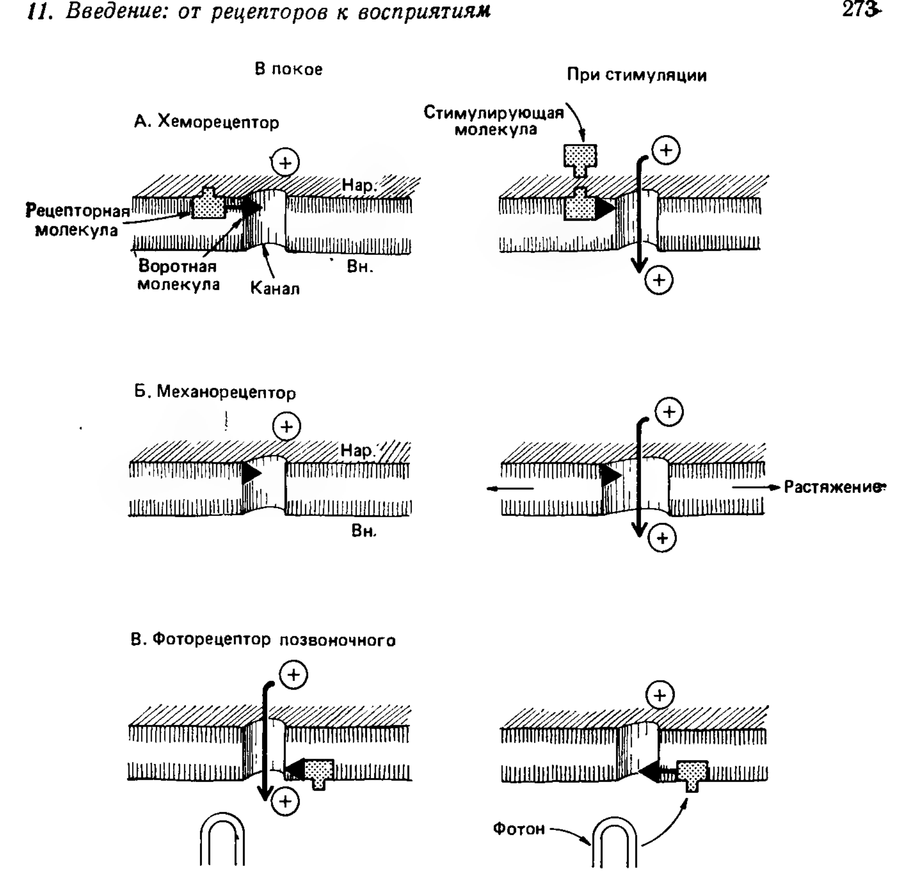


Рис. 11.2. Концептуальные модели механизмов преобразования в рецепторах трех типов. Нар. — наружная сторона; Вн. — внутренняя сторона.

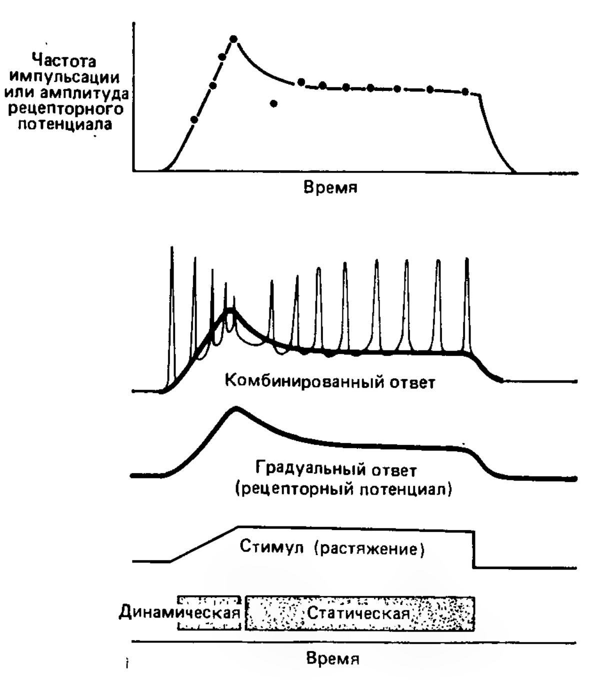


Рис. 11.3. Кодирование стимула в мышечном веретене лягушки. Кривые показывают отношения между приложенным растяжением (его динамической и статической фазами), градуальным рецепторным потенциалом, импульсным разрядом и частотой импульсов. (Ottoson, Shepherd, 1971.)

Последний этап на рецепторном уровне состоит в перекодировании переданного электротонически ответа рецептора в *импульсный разряд* в афферентном нервном волокне, который несет в себе информацию для остальных отделов нервной системы. Этот процесс показан на рис. 11.3 на примере клетки рецептора растяжения позвоночного животного. В данном случае стимулом служит растяжение, приложенное к мышце. Существенно различаются *динамический* (фазический) период стимуляции, когда растяжение нарастает, и *статический* (тонический) период, когда оно остается постоянным. При искусственном блокировании импульсов (например, введением тетродотоксина) для наблюдения за процессами рецепции видно, что рецепторный потенциал возрастает до пика в конце динамического растяжения, а затем медленно падает до более низкого уровня во время статического растяжения. При регистрации импульсов их частота тоже резко возрастает при динамическом растяжении и снижается при статическом. Рис. 11.3 иллюстрирует тесную корреляцию между рецепторным потенциалом и частотой импульсации.

Существенно, что амплитуда рецепторного потенциала меняется плавно и непрерывно в соответствии с интенсивностью стимула. Таким образом, сенсорная рецепция включает переход от непрерывно меняющихся сенсорных стимулов к нервным импульсам, действующим по закону «всё или ничего». Это можно рассматривать как превращение аналоговых сигналов в цифровые. Как было указано в главе 8, это же происходит при передаче во многих типах синапсов. Импульсный разряд может действовать таким образом, потому что интервалы между импульсами (и, следовательно, частота импульсов) все время меняются в зависимости от лежащего в их основе рецепторного потенциала и скорости его изменения.

На основании таких данных был сделан вывод, что импульсный разряд точно кодирует параметры нанесенного стимула. Можно, однако, видеть, что он делает не только это; в случае рецептора растяжения при усилении стимула ответ резко повышается. Это свойство называется *динамической чувствительностью*. Кроме того, рецепторы различаются по тому, насколько быстро ответ снижается при статической стимуляции. Это снижение называется *адаптацией*. Медленные и длительные изменения сигнализируются *медленно адаптирующимися*, или *тоническими*, рецепторами; краткие изменения сигнализируются быстро адаптирующимися, или *фазическими*, рецепторами. Наша способность длительно удерживать мышцы в одном и том же положении обусловлена медленной адаптацией наших мышечных рецепторов, а быстрое затухание ощущения давления объясняется быстрой адаптацией рецепторов давления (телец Пачини). Адаптация может быть также присуща передаче сигнала по сенсорным проводящим путям (см. ниже).

Мы можем теперь обобщить наш обзор процессов, происходящих на рецепторном уровне (см. табл. 11.2). В передаче информации из области сенсорного стимула в область импульсного разряда мы видели четыре стадии (преобразование, генерацию рецепторного потенциала, его электротоническое распространение, генерацию импульса). Мы видели также, как рецептор определяет основные свойства сенсорного ответа. Таким образом, *специфичность* сосредоточена в молекулярных механизмах чувствительной мембраны. Кодирование *интенсивности* связано с преобразованием градуальных рецепторных потенциалов в частотный импульсный код. *Адаптация* определяет профиль ответа в зависимости от временно́й размерности; часто имеется тенденция повышения чувствительности к изменению стимула. Распределение всей популяции рецепторов определяет, как мы вскоре покажем, *пространственную организацию* поступающей информации.

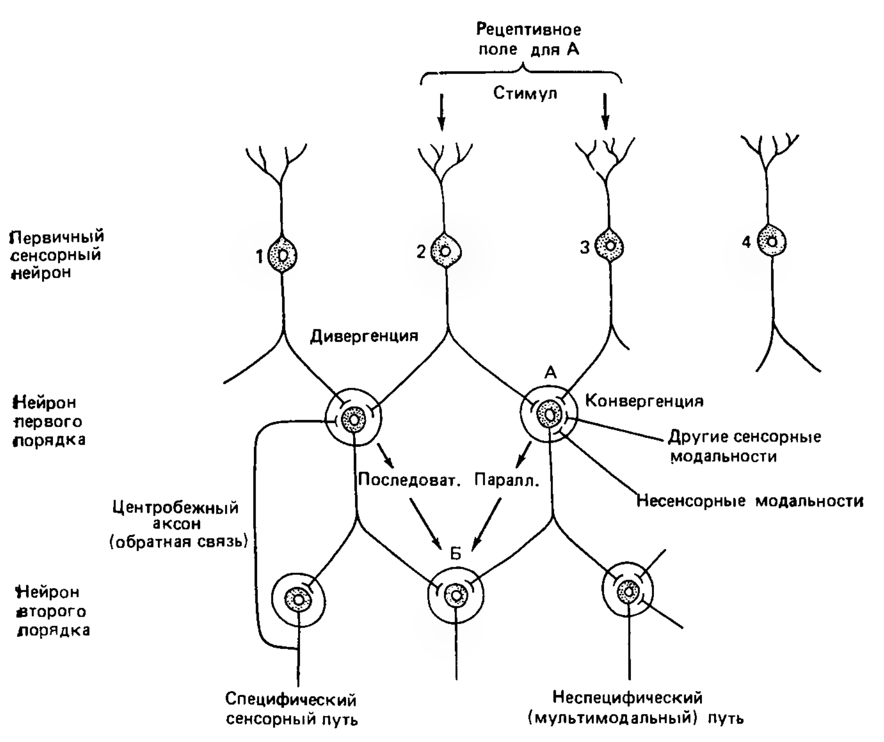


Рис. 11.4. Некоторые общие аспекты организации сенсорных сетей.

Сенсорные сети

Стимул преобразован в частотный код, и импульсы направляются к центральной нервной системе. Для нее характерна передача сенсорной информации через ряд центров. В каждом центре имеются условия для переработки сигналов и их интеграции с другими типами информации. Таким образом, *сенсорный проводящий путь* состоит из ряда модально-специфических нейронов, соединенных синапсами. Все сети, заключенные в проводящем пути и связанные с ним, составляют *сенсорную систему*.

В разных сенсорных системах эти сети обладают некоторыми общими свойствами (рис. 11.4). Аксоны первичных сенсорных нейронов ветвятся так, что каждый из них иннервирует несколько нейронов; это явление называют *дивергенцией*. В свою очередь к одному нейрону приходят несколько аксонов, и это называется *конвергенцией*. Эти свойства присущи связям как внутри одного центра, так и между разными центрами; таким образом, приходящие аксоны могут дивергировать к не-

скольким центрам, а аксоны из разных источников конвергировать на одном центре. Выражение «цепи связей» означает, что проводящий путь состоит из *последовательности* связей, которая, разумеется, включает *временнýю последовательность* событий. Но вследствие дивергенции на следующих уровнях некоторые связи идут *параллельно,* благодаря чему разные формы информации передаются и сочетаются одновременно.

Одни центральные пути преимущественно передают сигналы от рецепторов одного типа; их называют *специфическими сенсорными путями.* Другие, вследствие дивергенции их волокон и конвергенции с другими входами, становятся все более *мультимодальными,* или *неспецифическими.* Наконец, *центробежные* пути создают *обратную связь,* обратную передачу информации от одного уровня к другому. В общем, специфические сенсорные пути обеспечивают точную передачу сенсорной информации, а неспецифические служат для сенсорной интеграции и регулировки поведенческого статуса всего организма. То и другое, как можно видеть, необходимо для его аналитической и синтетической деятельности.

Важное значение в сенсорной физиологии имеет понятие *рецептивного поля.* Для любого нейрона сенсорного пути рецептивное поле состоит из *всех тех сенсорных рецепторов, которые могут влиять на его активность.* Так, у клетки А на рис. 11.4 рецептивное поле состоит из двух рецепторов (2 и 3), которые соединены с этой клеткой. У клетки В на втором уровне этой системы рецептивное поле состоит из рецепторов 1, 2 и 3. Связи с клеткой могут быть возбуждающими или тормозными, и они могут идти через вставочные нейроны на данном уровне, а также через релейные нейроны, соединяющие разные уровни. Как мы увидим в следующих главах, свойства рецептивных полей в общем отражают возрастающую степень переработки информации и извлечения признаков, которое происходит в нейронах на все более высоких уровнях сенсорных путей.

В каждом центре нервной системы типы нейронов и синаптических связей могут иметь много разных форм. Но, как указано в главе 4, организация центра обычно строится в рамках трех элементов: входных волокон, выходных волокон и внутренних, или вставочных, нейронов. Эти принципы организации выявляются очень отчетливо в центрах многих сенсорных путей.

На рис. 11.5 приведены два таких примера. В части А дана схема нейронов в сетчатке позвоночного животного и основных форм их синаптических взаимосвязей. В этой системе имеются входные элементы (рецепторы) и выходные нейроны (ганглиозные клетки). Имеются вставочные нейроны для прямой пере-

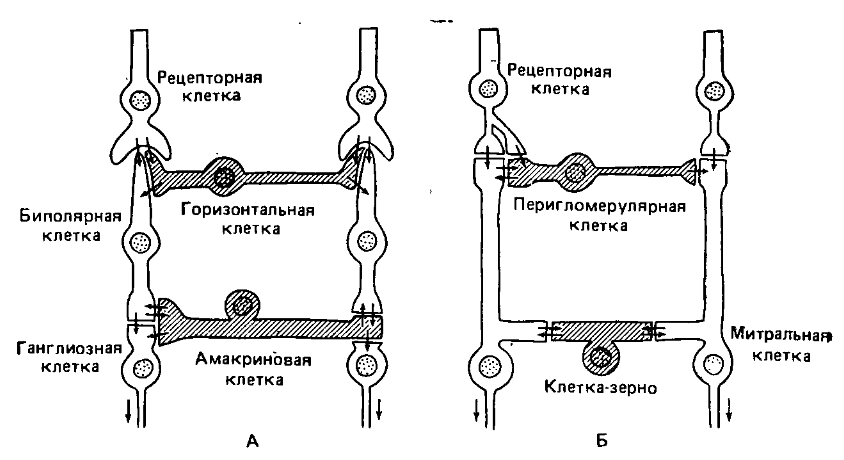


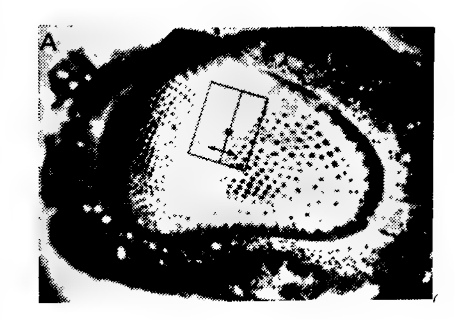
Рис. 11.5. Сравнение основных связей в сетчатке и обонятельной луковице позвоночного животного. (Shepherd, 1978.)

дачи между ними (биполярные клетки) и вставочные нейроны для горизонтальных взаимодействий. Горизонтальные связи лежат на двух уровнях: первый (горизонтальные клетки) — это уровень рецепторного входа, второй (амакриновые клетки) — уровень выхода к ганглиозным клеткам. Амакриновые клетки участвуют в разнообразных реципрокных и последовательных синаптических связях, которые соответствуют сложности переработки информации, происходящей на этом уровне (см. гл. 17).

На рис. 11.5Б дана такая же схема нейронов и связей в обонятельной луковице позвоночного. Здесь тоже имеются входные элементы (обонятельные рецепторы) и выходные нейроны (митральные клетки). В этом случае прямой путь идет через первичный дендрит митральной клетки. Горизонтальные связи лежат на двух уровнях. Первый из них, где связи идут через межклубочковые короткоаксонные клетки, — это уровень рецепторного входа; второй, где связи идут через клетки-зерна, — это уровень выхода митральных клеток. Клетки-зерна и митральные клетки взаимодействуют через реципрокные синапсы.

Из этого сравнения видно, что, хотя сетчатка и обонятельная луковица перерабатывают сенсорную информацию двух совсем разных типов, основы их организации имеют много общего. В обоих случаях осуществляются прямая передача сигналов к выходному нейрону и локальная переработка сигналов во вставочных нейронах и локальных нейронных сетях.

Мы упоминали, что наряду с точной передачей признаков стимула рецепторы также усиливают некоторые его свойства.



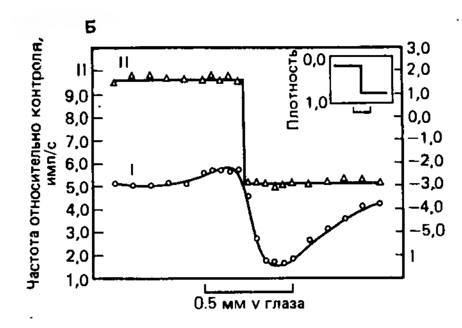


Рис. 11.6. Усиление пространственного контраста в глазу мечехвоста. А. Поверхность глаза с наложенной на него стимулирующей прямоугольной фигурой, которая разделена на более светлую (левую) и более темную (правую) части. Фигура центрирована на тестируемом омматидии (кружочек с крестиком). Стрелки указывают направления, в которых фигура была смещена, для того чтобы получить нижнюю кривую на графике. Б. Кривые частоты спайков в аксоне от тестируемого омматидия. I — ответы на прямоугольную тестирующую фигуру; II — ответы на маленькое световое пятнышко при высокой и низкой интенсивностях, соответствующих интенсивностям фигуры (см. врезку). Разница между двумя кривыми показывает, что латеральное торможение усиливает ответ на светлой стороне от границы, так как здесь меньше торможения от менее освещенных соседей справа, и понижает ответ на темной стороне от границы из-за большего торможения от ярко освещенных соседей слева. (Ratliff, 1965.)

Это, по-видимому, тоже входит в функции внутренних синаптических сетей на последовательных уровнях сенсорного пути. Пожалуй, лучшим примером является латеральное торможение, которое усиливает пространственный контраст в зрительной системе. Впервые его обнаружил К. Хартлайн (C. Hartline) с сотрудниками в Рокфеллеровском университете при исследовании глаза мечехвоста (*Limulus*). Суть полученных ими данных, показанных на рис. 11.6, состояла в том, что на границе освещенного участка активность зрительной сети изменяется так, что она сигнализирует пик большей интенсивности на более светлой стороне и падение интенсивности на более темной

стороне. Это изменение производят латеральные тормозные связи в глазу — отсюда термин *латеральное торможение.*

Классические исследования на *Limulus* выявили значение латерального торможения для усиления контраста и извлечения признаков, но более поздние работы показали, что оно выполняет и другие функции. У беспозвоночных латеральное торможение, по-видимому, способствует воссозданию изображения, компенсируя его расплывчатость из-за дисперсии света при прохождении через хрусталик. Еще одна функция состоит в контроле усиления. Так, например, *Limulus* реагирует на интенсивности в пределах 11 лог. единиц. Для того чтобы объять этот огромный диапазон и в то же время обладать механизмами, повышающими чувствительность на низких припороговых уровнях, требуется снижение чувствительности по мере увеличения интенсивности стимуляции. Одним из механизмов такой регуляции усиления служит торможение по принципу обратной связи (см. гл. 17).

Сенсорное восприятие

Конечный эффект стимуляции сенсорной системы состоит в поведенческой реакции организма. В исследованиях на животных единственным измеримым конечным эффектом является доступный наблюдению рефлекторный ответ. Что касается человеческого опыта, то мы знаем, что рефлекторный ответ не обязателен; в большинстве случаев создается внутреннее воспроизведение, внутренне осознаваемый образ стимула, после чего мы соответственно действуем. Этот процесс формирования внутреннего образа мы называем *восприятием.* Оно включает опознание того, что стимуляция имела место, и нашу способность различать разные свойства стимула.

Изучение количественных отношений между стимулом и восприятием составляет область *психофизики.* Одна из задач сенсорной нейробиологии состоит в понимании нейронных механизмов, лежащих в основе этих отношений. Конечной целью является выделение *функциональных элементов* восприятия — механизмов построения образа внешнего мира в нашем восприятии.

Мы сделаем здесь краткий обзор этих элементов в качестве введения в следующие главы.

Обнаружение. Самым простым свойством восприятия является способность обнаружить, имел ли место стимул. Для этого необходима некоторая минимальная интенсивность стимула, называемая *поведенческим порогом.* Выше мы видели, что каждый рецептор обладает своим характерным порогом ответа на некоторую минимальную величину специфической для

него стимуляции. Как общее правило, для того чтобы в сенсорном пути произошла передача информации, требуется суммация нескольких рецепторных реакций. Впервые это было показано в классическом исследовании зрительной системы С. Гехта, С. Шлаера и М. Пиренна (S. Hecht, S. Schlaer, M. H. Pirenne) в 1942 г. Они рассчитали, что для стимуляции одного фоторецептора в сетчатке человека достаточно одного фотона, но для того чтобы стимуляция была воспринята, нужна одновременная активация около семи рецепторов. Поэтому поведенческий порог несколько выше порога отдельного рецептора, и так обстоит дело в большинстве сенсорных систем.

Оценка величины. Следующее важное свойство стимула — это «сколько его». Примитивные зрительные рецепторы (глазки́) беспозвоночных и глаза примитивных позвоночных служат примерами рецепторов, занятых главным образом этим свойством. Более совершенные сенсорные системы наряду с другими сенсорными свойствами великолепно настроены на регистрацию величины стимула в широком диапазоне интенсивностей.

При изучении оценки величины изменяют силу стимула и определяют физиологическую, поведенческую или перцепторную реакцию по какой-нибудь количественной шкале. Впервые это было проделано и формализовано Э. Вебером (E. Weber, 1834) и Г. Фехнером (G. Fechner, 1860) в Германии и послужило краеугольным камнем психофизики как науки.

Как хорошо известно, эти исследования привели к выводу, что при изменении стимула реакция меняется пропорционально его логарифму. Этот «закон» был широко принят приблизительно до 1960 г., когда С. Стивенс (S. Stevens) в Гарварде получил доказательства того, что во многих системах эта зависимость может быть лучше описана экспоненциальным законом. Начинающий исследователь может не размышлять о сравнительных достоинствах этих законов. В ограниченном диапазоне величин оба они являются разумными приближениями, как показывают кривые на графиках рис. 11.7. Что действительно важно, так это то, что в большей части сенсорных систем психологическое восприятие при изменении силы стимула изменяется определенным количественным образом.

Стремясь получить физиологическое подтверждение этого, нейробиологи производили записи на разных уровнях в разных сенсорных путях. Так, например (рис. 11.8), изменяли концентрацию вкусового вещества, нанесенного на язык, и при этом регистрировали активность нервов, идущих от языка. Результаты показали, что величина стимуляции, ответа нерва и оценки стимула в восприятии — все эти величины тесно коррелируют друг с другом. Этот опыт можно было проводить с людьми благодаря доступности нерва языка для регистрации

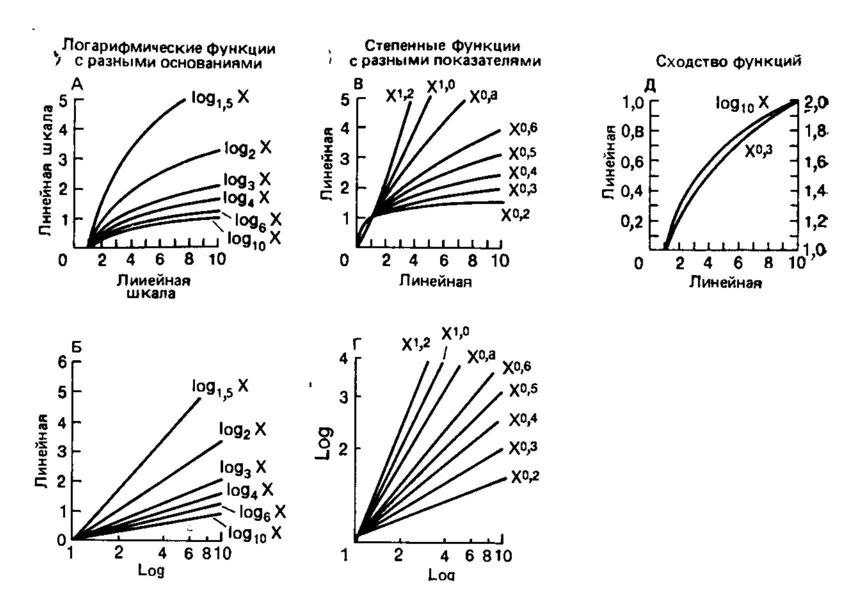


Рис. 11.7. Гипотетические отношения между стимулом и реакцией. Интенсивность стимула отложена по оси абсцисс, интенсивность ответа — по оси ординат. Логарифмическая зависимость (по Фехнеру) представлена при линейной (А) и логарифмической (Б) шкале по оси абсцисс; экспоненциальная зависимость (по Стивенсу) та же при линейной (В) и при логарифмической (Г) шкале. Кривые могут быть очень сходны, как показано на графике Д. (Somjen, 1972.)

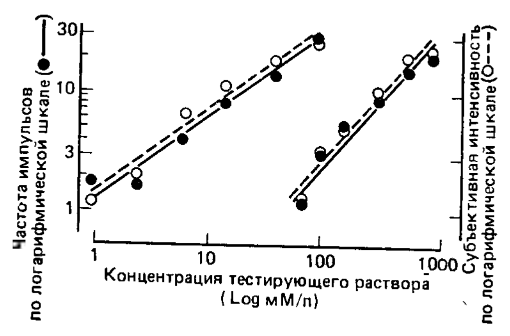


Рис. 11.8. Отношения стимул — реакция в сенсорной системе. На графике даны субъективная интенсивность вкусового ощущения и частота импульсации в барабанной струне (chorda tympani) при раздражении языка лимонной кислотой и глюкозой. Регистрация произведена у людей во время операции на среднем ухе, при которой обнажается этот нерв. (Borg et al., 1967, с изменениями.)

там, где он проходит через полость среднего уха. Другой подход состоял в том, что исследовались поведенческие реакции и записи физиологических показателей у приматов, взятых в качестве модели человека. В соматосенсорной системе поведенческие ответы тесно коррелируют с импульсными разрядами нейронов на последовательных уровнях, как будет показано в главе 13.

Пространственное различение. В некоторых сенсорных системах естественная стимуляция рецепторов характеризуется тем или иным пространственным распределением локальных стимулов. Способность определять место или конфигурацию стимулов называется *пространственным различением.* Это относится к зрительной и соматосенсорной системам, а также к слуховой, в которой разные звуки действуют на разные части популяции рецепторов. Обычный способ изучения этого качества в соматосенсорной системе состоит в испытании *различения двух точек,* т. е. в том, чтобы узнать, насколько близко одну к другой можно стимулировать две точки на коже и при этом воспринимать два стимула раздельно. Сходные тесты проводятся в зрительной системе с двумя световыми точками (измерение *остроты зрения*) и с двумя тонами в слуховой системе.

По общему для всех сенсорных систем правилу при низких интенсивностях стимуляции различение идет плохо и обнаруживается только на некотором уровне интенсивности над порогом. Как полагают, это означает, что слабая стимуляция активирует преимущественно прямые пути в сенсорных системах, обеспечивающие прежде всего элементарное обнаружение стимула, и только при его большей интенсивности вступают в действие горизонтальные связи (рис. 11.4 и 11.5), усиливая пространственное различение. В слуховой системе эта область между абсолютным порогом и порогом различения называется *атональной;* она лежит между двумя точками, в которых мы соответственно говорим: «Да, я что-то слышу» и «Да, я слышу другой тон». Убедиться в таком различении читатель может при слабой и сильной стимуляции двух точек на своей коже. При этом будет видно также, что различение двух точек широко варьирует на разных участках поверхности тела, о чем будет далее сказано в главе 13.

Извлечение признаков. Естественная стимуляции редко состоит из световых точек или точечного давления на кожу. Обычно она представлена сложным сочетанием нескольких свойств стимула. Приемы, применяемые, например, для зрительной системы при изучении компонентов, создающих восприятие естественного стимула, заключаются в том, чтобы начинать со световых точек или простой решетки, а затем применять все более сложные стимулы, такие как движущиеся

пятнышки и границы с разными ориентациями, по мере того как мы переходим к высшим уровням в коре большого мозга. Полученные данные показывают, что даже для простейшего восприятия требуется участие совокупности нейронов и их связей, настроенных на координированное сочетание нескольких качеств стимула — в данном случае освещенности, движения, формы, ориентации и величины. Можно сказать, что совокупность качеств составляет признак, а механизм, посредством которого нейрон или нейронная цепь настроены на этот признак предпочтительно перед другими, называется *извлечением* (или выделением) *признаков*. В соматосенсорной системе сходный процесс связан с тем, каким образом мы чувствуем фактуру поверхности, ощупывая ее рукой («активное осязание») или каким образом мы ощущаем языком текстуру пищи, что составляет важный вклад в общее восприятие вкуса.

Как различение двух точек, так и извлечение признаков, когда дело касается пространственных признаков, связано с механизмами латерального торможения и другими видами взаимодействия в сенсорных путях, служащими для усиления контраста между стимулируемыми и нестимулируемыми областями и для усиления изменяющихся стимулов по сравнению со стабильными. Анализ этих механизмов составил одно из главных достижений сенсорной нейробиологии, как будет видно из последующих глав.

Различение качества. Выше было указано, что для каждой сенсорной модальности характерно наличие нескольких субмодальностей, или качеств, и их различение как явно отличных друг от друга составляет один из главных атрибутов сенсорных систем. В общем виде различение качеств делят на два типа — аналитическое и синтетическое. Возьмем стимул, содержащий сочетание двух субмодальностей. При *аналитическом* различении каждая из них сохраняет свой индивидуальный характер. Так, вкусовая модальность содержит четыре основных качества — сладкое, соленое, кислое и горькое. Когда мы пробуем на вкус, например смесь сахара и соли, эти отдельные качества еще можно различить, они не сливаются в новое ощущение. Восприятие здесь аналитическое; оно может быть разложено на его компоненты. Напротив, в восприятии цвета имеются основные цвета — красный, желтый, синий, а их смешение дает почти все остальные, которые *синтезируются* из основных и обладают своими собственными качествами, отличными от качеств основных цветов.

Распознавание образов (паттернов). При изучении сенсорных механизмов мы проводим опыты по «разложению» системы на ее компоненты, а затем делаем выводы о процессе, в котором система использует эти механизмы для построения своей поведенческой реакции или осознанного восприятия. В некоторых случаях сенсорные системы в самом деле действуют таким образом, строя восприятие из отдельных актов различения. Но одно из самых ярких проявлений нашего психического опыта состоит в том, что мы способны воспринять нечто происходящее перед нами и мгновенно оценить воспринимаемую совокупность — знакома ли она нам, незнакома или имеет некоторое специальное значение. Эта способность свойственна почти всему животному миру. Действие специфических зримых предметов, состоящее в том, что они вызывают врожденные формы поведения у многих низших животных, служит ярким примером этой способности, о чем будет сказано в части IV.

Это свойство сенсорных восприятий впервые было установлено представителями гештальт-психологии в начале нашего столетия. Слово «гештальт» (Gestalt) означает форму, но в том смысле, как оно применялось этими исследователями, оно означало образы, которые мы воспринимаем как единое целое. Э. Боринг (E. Boring) пишет об этом:

> «Слушая мелодию, вы воспринимаете не просто ряд нот, а мелодическую форму — единое целое, нечто большее, чем полный набор его частей или даже их последовательность. Так к человеку приходит опыт, облеченный в значимые структурированные формы...»

Иногда думают, что эта идея противоположна представлению, по которому восприятия строятся из нейронных единиц, рассмотренных выше, но в действительности здесь нет противоречия. Это разные аспекты одной и той же проблемы, точно так же как стол состоит из атомов, однако имеет вид стола. Здесь существенно то, что многое в нашем сенсорном опыте состоит из сложных образов (паттернов), пространственных или временных, и мы скорее воспринимаем их как целое, чем как сочетание отдельных частей. Это значит, что в наших восприятиях участвуют очень большие популяции нейронов и очень обширные сети. С этим связано то, что иногда весьма сходные структуры мы можем воспринимать как отчетливо разные. В качестве примера часто приводят способность узнать свою бабушку в толпе. Таким образом, хотя структуры могут быть разные или переходить одна в другую, мы воспринимаем их как отдельные, отличные одна от другой, обособленные единства. Это показано на рис. 11.9, где приведен лишь один из многих примеров такого свойства в зрительной системе.

Эти соображения показывают, что в восприятиях участвуют обширные совокупности нейронов и сетей и что эти совокупности хотя и перекрываются, тем не менее создают раздельные ответы. Исходным пунктом является анализ отдельных нервных компонентов, но совершенно очевидно, что нам потребуют-

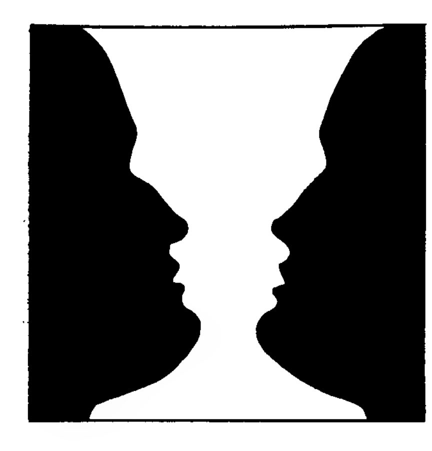


Рис. 11.9. На этом рисунке черные области воспринимаются как лица, белая область — как очертания вазы. Наше восприятие колеблется между этими двумя толкованиями. Рисунок показывает, что мы воспринимаем фигуры как определенные совокупности, отличные одна от другой. Он показывает также, что восприятие требует «принятия решения» о том, что является фигурой («сигналом»), а что — фоном («шумом»). Наконец, он показывает, что восприятие — не просто пассивный прием отдельных сенсорных сигналов: в него входит активная интерпретация мозгом сложных стимулов, воздействующих на органы чувств. (Gregory, 1966.)

ся сведения, получаемые при многих подходах, экспериментальных и теоретических, прежде чем мы достигнем полного понимания.

Литература

Bodian D., 1967. Neurons, circuits, and neuroglia. In: The Neurosciences: A Study Program (ed. by G. C. Quarton, T. Melnechuk, and F. O. Schnitt), New York, Rockefeller, pp. 6—24.

Borg G., Diamant H., Strom L., Zotterman Y. (1967). The relation between neural and perceptual intensity: a comparative study on the neural and psychophysical response to taste stimuli, J. Physiol., 192, 13—20.

Bering E. G., 1950. A History of Experimental Psychology, New York, Appleton.

Ganong W. F., 1977. The Nervous System, Los Altos, Calif., Lange.

Gregory R. L., 1966. Eye and Brain. The Psychology of Seeing, London, Weidelfeld and Nicolson.

Ottoson D., Shepherd G. M. (1972). Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle, In: Principles of Receptor Physiology (ed. by W. R. Lowenstein), Handbook of Sensory Physiology, Vol. 1, New York, Springer, pp. 442—499.

Ratliff F., 1965. Mach Bands: Quantitative Studies on Neural Networks in the Retina, San Francisco, Holden-Day.

Schmidt R. F. (ed.), 1978. Fundamentals of Sensory Physiology, New York, Springer.

Shepherd G. M. (1978). Microcircuits in the brain, Sci. Am., 238, 92—103.

Somjen G., 1972. Sensory Coding in the Mammalian Nervous System, New York, Appleton-Century-Crofts.

Stevens S. S., 1975. Psychophysics, New York, Wiley.

Рекомендуемая дополнительная литература

Groves P., Schlesinger K., 1979. Introduction to Biological Psychology, Dubuque, Iowa, Wm. C. Brown.

Wasserman G. S., Felstein G., Easland G. S. (1979). The psychophysical function: harmonizing Fechner and Stevens, Science, 204, 85—87.

12

Химическая чувствительность

Изучение сенсорных систем можно начать почти с любой из них; каждая претендует на то, что она функционально важна и обладает свойствами, представляющими общий интерес. С эволюционной точки зрения удобно начать с химической чувствительности. Первые организмы, возникшие в первичном океане, потому и получили право называться организмами, что они могли поддерживать свой собственный обмен веществ, а это требовало способности чувствовать наличие соответствующих питательных веществ в окружающей среде. Следовательно, химическая чувствительность является одной из самых примитивных; в то же время она доставляет нам (так же как нашим «меньшим братьям») некоторые из самых сильных переживаний. Если подумать, то способность клеток «чувствовать» или реагировать проходит красной нитью через значительную часть наших нейробиологических исследований: реакции на нейромедиаторы и гормоны, образование нейронных связей и сенсорные ответы хеморецепторов — все это определяется свойствами, которые на молекулярном уровне лежат на одном и том же континууме. В этом отношении химические рецепторы демонстративнее, чем любые другие, показывают, что биология нервных клеток — это лишь часть общей биологии клетки.

Решив начать отсюда, мы должны дать определение предмету нашего изучения. Химическую чувствительность можно разделить на четыре категории: общую химическую чувствительность, внутренние рецепторы, вкус и обоняние. *Общую химическую чувствительность* проявляют все те клетки, которые чувствительны к специфическим молекулам или другим химическим веществам и реакции которых передаются в виде сигналов в нервную систему. *Внутренние рецепторы* составляют подкласс тех рецепторов, которые специализированы на сообщениях о различных жизненно важных аспектах химического состава тела. *Вкус* и *обоняние* известны всем как отдельные химические модальности: вкус — для чувствительности к веществам, попадающим к нам в рот, а обоняние — для чувствительности к веществам, содержащимся в воздухе и поступающим, например, из пищи.

Общая химическая чувствительность

С первобытными существами, жившими в докембрийские времена, во многих отношениях сходны современные прокариоты — бактерии. Хотя на первый взгляд они далеки от темы рецепторов, но на самом деле они обладают многими свойствами, интересными для нейробиологии. В качестве примера можно взять грам-отрицательную бактерию *Escherichia coli,* нормальную обитательницу кишечника человека, ставшую во многом основой нашего понимания молекулярной генетики.

E. coli, как и многие другие бактерии, обладает свойством хемотаксиса (*хемо* — химическая, *таксис* — ориентация). У них имеются маленькие жгутики, посредством которых они движутся, плывут к благоприятной среде и уплывают от неблагоприятной. Они проделывают это посредством так называемого «кувыркания», показанного на рис. 12.1. Благоприятна та среда, которая содержит питательные вещества, такие как сахара и аминокислоты, нужные для выживания организма; неблагоприятная среда лишена питательных веществ или содержит токсины и другие вредные вещества. Организм «чувствует» питательные субстраты посредством рецепторных молекул, лежащих непосредственно вне клеточной мембраны или внедренных в нее. Этот механизм чувствительности схематически показан на рис. 12.1. Связывание субстрата (галактозы) с рецепторной молекулой создает комплекс субстрат — рецептор, который затем активирует молекулу особого сигнального белка, пронизывающую всю толщу клеточной мембраны. Как полагают, эта активация вызывает конформационное изменение в белке, которое действует как сигнал, запускающий цепочку внутриклеточных реакций, приводящую к соответствующему управлению движением жгутика.

Хотя некоторые детали этого сенсорного механизма присущи только бактериям, сам принцип цепи специфических молекулярных взаимодействий свойствен многим хемосенсорным реакциям. Стимулирующие молекулы только запускают процесс, а те молекулы, которые клетка действительно использует, поглощаются с помощью других механизмов. Реакция проявляет *специфичность* (галактоза лучше всего действует на рецепторы галактозы), *суммацию* (реакции на два или более разных типа молекул суммируются) и *адаптацию* (резкая реакция на новый стимул или усилившуюся стимуляцию, постепенное снижение реакции при неизменном уровне стимуляции). Природа некоторых рецепторных молекул установлена (это белки с мол. массой 8000—76 000). Генетический контроль рецепторных молекул и некоторых молекул, участвующих во внутриклеточной переработке сигналов, изучается при помощи мутантов и сопоставляется со всеми накопленными знаниями о генетике

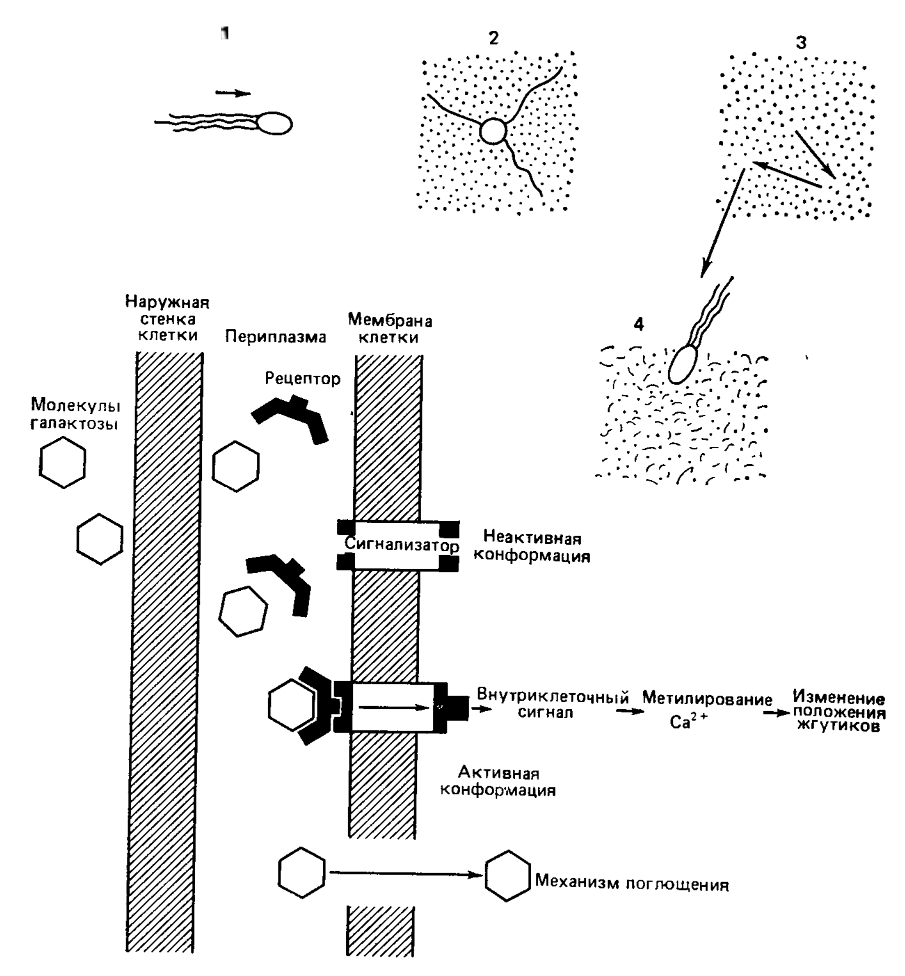


Рис. 12.1. Хеморецепция у бактерий. Вверху — хемотаксис. Бактерия плывет с сомкнутыми жгутиками вверх по градиенту питательного вещества (1), «кувыркается», когда чувствует неблагоприятную среду (2), плывет в случайном направлении (3) и, наконец, чувствует благоприятный градиент и плывет по нему (4). Внизу представлен молекулярный механизм химической чувствительности. (Koshland, 1980.)

E. coli. Таким образом, бактерии открывают интересную возможность проникнуть в природу химических рецепторных механизмов и их генетического контроля.

Внутренние хеморецепторы

Как уже было сказано (см. табл. 11.1), чувствительность к специфическим веществам, необходимым для организма, распределена между клетками разных типов. Обычно специфиче-

ские рецепторные механизмы содержатся в клетках одного типа, и эти клетки, группируясь, образуют сенсорный орган.

У беспозвоночных внутренние рецепторы химических веществ изучены сравнительно мало. Одним из примеров является осфрадиальный орган моллюсков. Как было указано в главе 2, он расположен под мантией и, как полагают, чувствителен к составу воды, протекающей через мантийную полость. Поскольку вода поступает непосредственно из внешней среды, осфрадиальный орган, собственно говоря, не внутренний рецептор, но его деятельность важна для поддержания состава внутренних жидкостей организма.

У позвоночных описаны внутренние рецепторы для многих веществ (см. табл. 11.1). Мы еще вернемся к общей химической чувствительности, когда будем говорить о болевых рецепторах (гл. 13), а позднее рассмотрим рецепторы глюкозы и рецепторы токсинов в крови (гл. 27). Здесь мы приведем в качестве примера *каротидное тело* — имеющийся у большинства позвоночных сенсорный орган, который чувствителен к содержанию кислорода в крови и участвует в рефлексах, поддерживающих насыщение крови кислородом на должном уровне.

Как показано на рис. 12.2 А, каротидное тело представляет собой маленький орган, расположенный между внутренней и наружной сонными артериями, которые снабжают кровью голову. Запись активности волокон IX черепномозгового нерва (языкоглоточного), соединяющих каротидное тело со стволом мозга, показывает уровень импульсации в покое (рис. 12.2), когда животное дышит нормальным атмосферным воздухом и содержание кислорода в крови нормально. Когда в условиях аноксии напряжение кислорода падает, частота импульсации возрастает, что и показано на схеме.

Клеточная организация каротидного тела изображена на рис. 12.2В. Волокна IX нерва, идущие от клеток каменистого ганглия (гомолога ганглиев задних корешков), образуют в каротидном теле крупные окончания. В каротидном теле находится также множество *гломусных клеток,* у которых мало дендритов и нет аксонов, но они обладают большинством ультраструктурных признаков нейронов и образуют синаптические связи с крупными нервными окончаниями и между собой. Эти связи большей частью расположены попарно, благодаря чему два синапса с противоположными ориентациями лежат рядом, образуя так называемые реципрокные синапсы, о которых шла речь в главе 5.

Предполагают, что каротидное тело функционирует следующим образом: падение напряжения кислорода деполяризует нервное окончание и делает его более возбудимым; это

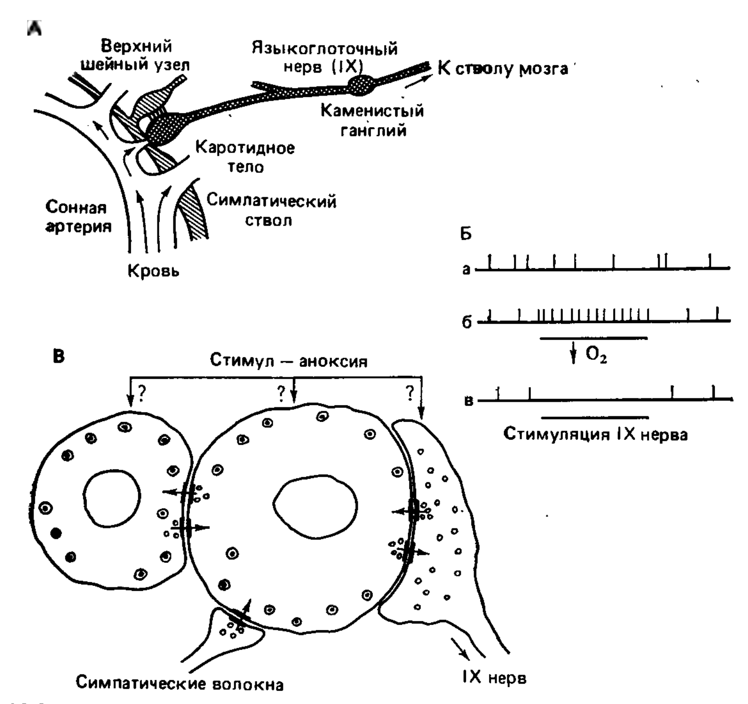


Рис. 12.2. Каротидное тело крысы. **А.** Отношение к сонным артериям. **Б.** Регистрация активности IX нерва в покое (а) и при сниженном напряжении кислорода в крови (б). **В.** Схема синаптической организации каротидного тела. (Shepherd, 1979; В — по MacDonald, Mitchell, 1975, с изменениями.).

усиливает активность, приходящую через синапс к гломусным клеткам, которые по механизму обратной связи тормозят нервные окончания, регулируя и изменяя частоту импульсации. Эти клетки могут быть и сами чувствительны к изменениям напряжения кислорода. Они содержат дофамин, заключенный в крупных пузырьках с плотной сердцевиной (см. схему), который, возможно, тоже участвует в модуляции афферентных сигналов, генерируемых в нервных окончаниях. В стволе мозга приходящая сенсорная импульсация активирует нейроны дыхательных центров, повышая частоту дыхания и восстанавливая нормальный уровень кислорода в крови.

Беспозвоночные

Вкусовая сенсорная система. Клетки, особенно чувствительные к пищевым веществам, можно назвать *вкусовыми рецепторными клетками,* а соответствующую сенсорную модальность — *вкусом.* Специализированные для этого клетки распо-

ложены почти везде на поверхности тела, например на щупальцах (у улиток и у осьминогов) или на ногах (у членистоногих). Чаще всего они лежат около рта, где проверяют пищу на пригодность или сигнализируют о токсических веществах. Обычно эти клетки расположены группами, причем каждая клетка обладает длинным дистальным отростком, выходящим через пору из ямки на поверхности тела. У круглых червей (нематод) так устроен орган химической чувствительности *амфида*. Это парный орган, лежащий у рта; часто такая же пара имеется на хвостовом конце червя. Как видно на рис. 12.3А, дистальные отростки представляют собой видоизмененные реснички. Различные вещества проникают через поверхностную пору и стимулируют кончики ресничек.

Быть может, такое устройство чем-то эффективно, поскольку хеморецепторы насекомых организованы подобным же, хотя и более специализированным образом. Характерная структура, заключающая рецепторы у этих животных, называется *сенсиллой*. Это образование из измененной кутикулы имеет форму стерженька, ямки, пластинки, ячейки или волоска. Лучше всего изучены волоски; их клеточное строение рассмотрено в главе 10. На рис. 12.3Б видно, что тела рецепторных клеток лежат у основания волоска, а их дистальные отростки входят в волосок и тянутся до его кончика. Эти отростки считаются дендритами, хотя в действительности это реснички (как у нематоды), содержащие набор микротрубочек (9+2). На кончике находится отверстие поры, покрытое маленькой капелькой вязкой жидкости (рис. 12.3В). Молекулы стимулирующего вещества диффундируют в эту жидкость через пору и соприкасаются с дендритными кончиками. Считается, что здесь эти молекулы связываются с рецепторными белками, которые затем вызывают изменение в проводимости мембраны; это стадия *сенсорного преобразования*. К сожалению, пока еще мало что известно об этих механизмах.

Интенсивнее всего физиология вкусовых рецепторов изучалась у мясной мухи *Phormia regina*. Детье (Dethier) из Массачусетского университета обобщил труды всей своей жизни по изучению этого животного в книге «Голодная муха». На рис. 12.4А показана эта муха, укрепленная на капиллярной микропипетке, кончик которой всунут в хоботок для длительного отведения активности от аксонов рецепторных клеток. На рис. 12.4Б и В изображены две области, где чаще всего располагаются вкусовые сенсорные волоски — кончик хоботка (лабеллум) и дистальный сегмент лапки. Для кратковременной регистрации микроэлектрод можно вводить в основание волоска для отведения прямо от рецепторных клеток; или же микропипетку с растворами стимулирующих веществ укрепляют

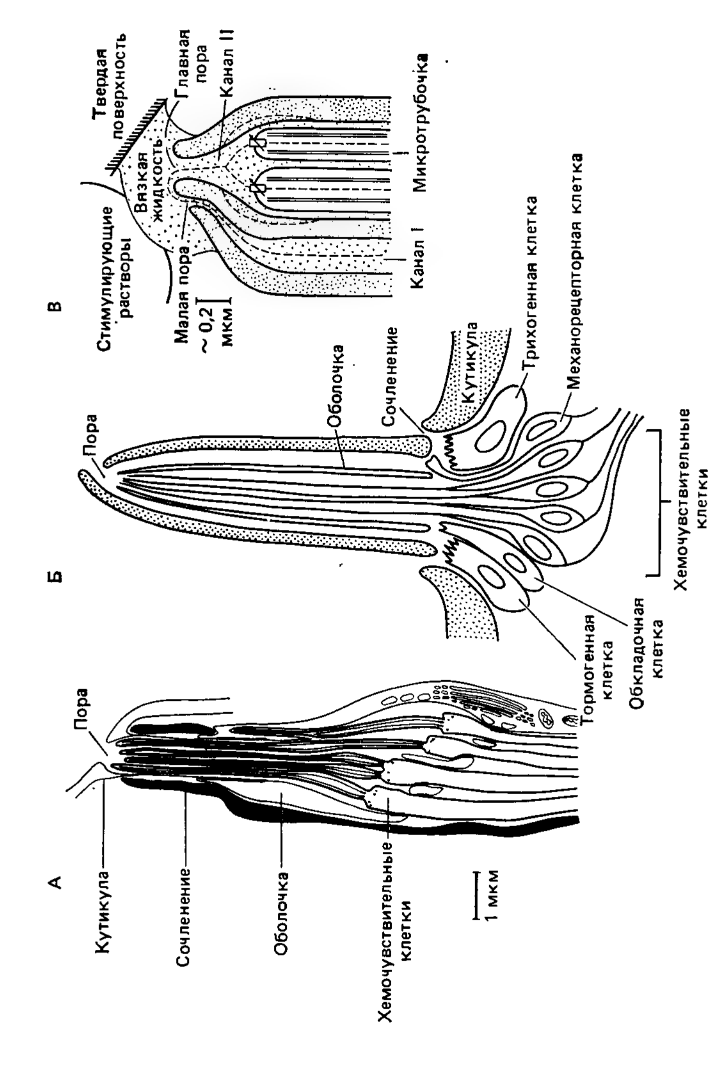


Рис. 12.3. **А.** Хеморецепторный орган (амфида) круглого червя (Ward, 1977). **Б.** Вкусовой волосок (сенсилла) на лабеллуме мясной мухи (см. рис. 10.5). **В.** Кончик волоска при большом увеличении. Прерывистые линии — электрические токи, вызванные химической стимуляцией кончика ресничек. (Hansen, 1978.)

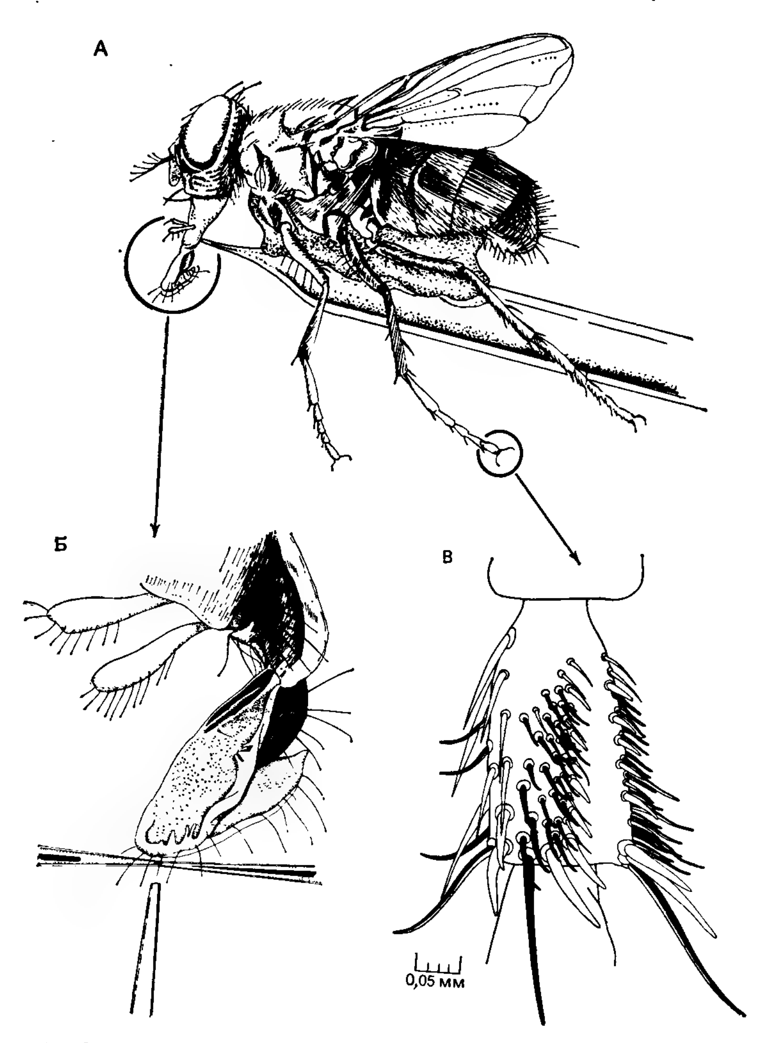


Рис. 12.4. Мясная муха, закрепленная для постоянной регистрации активности нервов в хоботке. Б. Увеличенное изображение лабеллума с электродом, подведенным для регистрации активности одиночного волоска. В. Увеличенное изображение хемочувствительных волосков на одном сегменте лапки. (Dethier, 1976).

так, чтобы ее кончик окружал волосок, — как для стимуляции, так и для отведения активности.

С помощью этих методик установлено, что каждая из четырех сенсорных клеток в волоске избирательно чувствительна к определенному типу молекул. Это вкусовые рецепторные клетки для воды, для сахара и два вида «солевых» клеток,

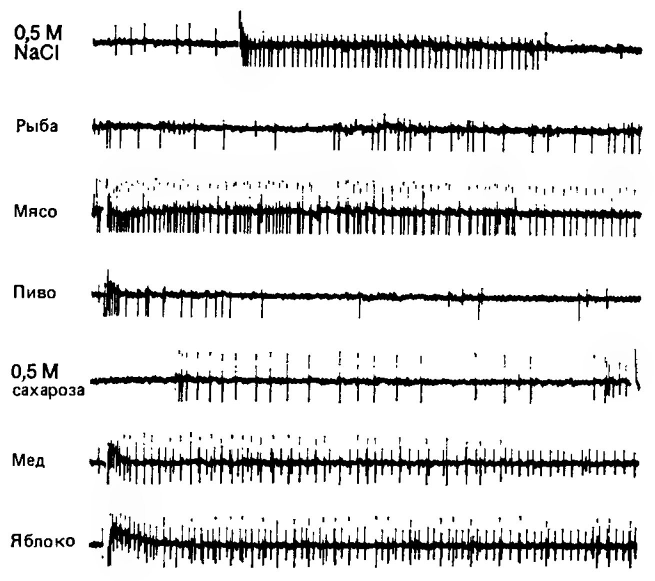


Рис. 12.5. Рецепторные реакции отдельного лабеллярного волоска на разные вещества (Dethier; 1976).

чувствительных к катионам или к анионам. И наконец, есть еще один тип клеток — механорецепторы. На рис. 12.5 приведены записи активности волоска, отведенной при помощи устройства, показанного на рис. 12.4Б.

Говоря о предпочтительной чувствительности клетки к данному химическому соединению, мы имеем ввиду, что она реагирует на него с самым низким порогом и самой сильной активностью по сравнению с ее реакцией на другие соединения. Однако обычно она обладает также некоторой реактивностью и к другим веществам. Кроме того, между реакциями на два вещества возможно тормозное взаимодействие; оно происходит или на рецепторных участках мембраны, или между ресничками, или между телами клеток в волоске. Эти свойства проявляются в ответах на такие чистые стимулы, как сахар или соль. А при стимуляции естественными пищевыми веществами клетки в одном волоске вступают в еще более сложные комбинации реактивности. Результаты, подобные тем, какие приведены на рис. 12.5, показывают, что иногда в ответе волоска доминирует одна клетка (например, ответ солевого рецептора на пиво), но чаще в ответе принимают участие несколько клеток. Эти разные комбинации ответов объясняются тем, как пишет Детье, что «каждое [естественное] вещество... имеет сложный химический состав, и каждая рецепторная клетка во-

лоска обладает характерным спектром активности, а не одной единственной специфичностью. Если центральная нервная система способна анализировать эти комбинации, то это значит, что они содержат достаточно информации, чтобы характеризовать каждое вещество как отличное от другого».

Мы вернемся к нейронному коду для разных веществ ниже в этой главе при описании вкусовых рецепторов у позвоночных.

Физиологическим данным по различным рецепторам и кодированию вкусовой информации соответствуют исследования поведенческих реакций у мухи. В них устанавливают, насколько то или иное вещество принимается или отвергается, судя по степени вытягивания (при принятии) или втягивания (при отказе) хоботка. Это очень чувствительный способ определения поведенческого порога; стимуляция одного только волоска сильно концентрированным раствором сахара вызывает поведенческий ответ вытягивания хоботка. Этим методом можно количественно изучать пищевое поведение, и в главе 27 мы узнаем, как эффективность пищевых стимулов зависит от состояния голода у животного.

Обонятельная система. Многие молекулы, имеющие биологическое значение, происходят из источников, которые находятся на расстоянии от организма. Такими источниками служат растения, хищники, добыча или другие особи того же вида. Как было сказано в главе 5, молекулы, передающие сигналы между особями одного вида, называются феромонами. В своей книге «Социобиология» Э. Уилсон (E. Wilson) пишет:

...«феромоны..., вероятно, были первыми сигналами, какие использовала эволюция жизни. С возникновением... [высших] типов многоклеточных оказалось возможным создать более изощренные слуховые и зрительные системы, устроенные так, что они дают столько же информации, сколько хеморецепторы одноклеточных организмов. Иногда эти новые формы коммуникации превосходят исходные химические системы, но у большинства организмов роль основных сигналов остается за феромонами».

Рецепторы для феромонов и других дистантных стимулирующих молекул называются *обонятельными* (ольфакторными) рецепторами, а сенсорная модальность — обонянием. Пожалуй, вполне можно сказать, что обонятельными рецепторами обладают все организмы. У морских животных стимулирующие молекулы передаются через воду, а у наземных передающей средой служит воздух. Среда предъявляет определенные требования к типам молекул, которые могут быть переданы. Так, для водных животных молекулы, например, кислот и белков обычно растворимы в воде, а для наземных организмов могут быть растворимы или в липидах, или в воде. Молекулы феромонов содержат от 5 до 20 атомов углерода и имеют мол. массу от 100 до 300. Возрастающая сложность крупных молекул создает более высокую информационную способность, но эти

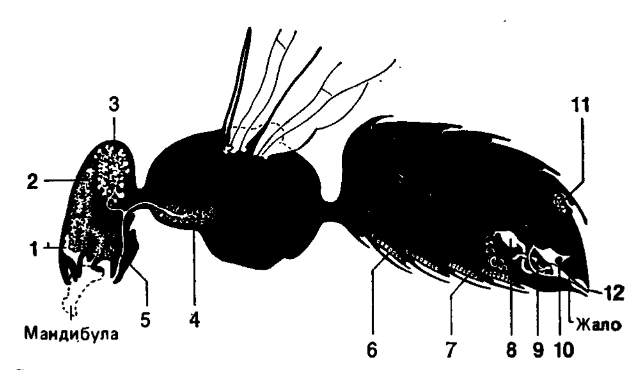


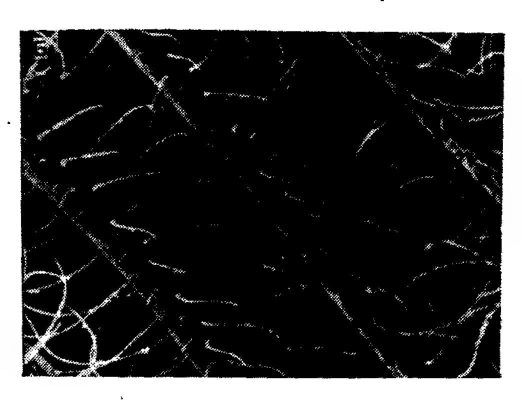
Рис. 12.6. Схема тела медоносной пчелы; показано расположение разных экзокринных желез, секреты которых играют роль в общественном поведении (Wilson, 1975). В нижеследующем списке перечислены железы, их секреты и функции.

1. Мандибулярная железа	2-гептанон	Тревога; маточные вещества (многообразные функции по управлению семьей)
2. Гипофарингеальная железа	Маточное молочко	Пища для личинок
3. Головная лабиальная железа	?	Чистка, растворение, переваривание (?)
4. Грудная лабиальная железа	?	То же
5. Защечная железа	?	?
6. Восковая железа	Пчелиный воск	Постройка гнезда
7. Ядовитая железа	Яд	Защита
8. Резервуар ядовитой железы	Яд	Защита
9. Дюфурова железа	?	?
10. Железа Кожевникова	?	У матки — привлечение рабочих пчел
11. Железа Насонова	Гераниол; цитраль, нероловая кислота	Скопление, ориентация на роение
12. Железа жала	Изоамилацетат	Тревога

молекулы не могут быть слишком большими, иначе они не будут достаточно летучими.

Среди беспозвоночных обоняние достигает наивысшего развития у общественных насекомых. На своей «передающей стороне» эти животные, по выражению Уилсона (Wilson), «представляют собой ходячие батареи экзокринных желез». На рис. 12.6 схематически изображена медоносная пчела и показано положение этих желез, в том числе тех, которые выделяют феромоны. На «принимающей стороне» большинство обонятельных рецепторов заключено в антеннах (усиках) — парных ветвистых придатках на голове насекомого. На рис. 12.7 дана фотография усиков непарного шелкопряда. Общее число рецепторов в обоих усиках колеблется у разных насекомых от 40 000 до 200 000.





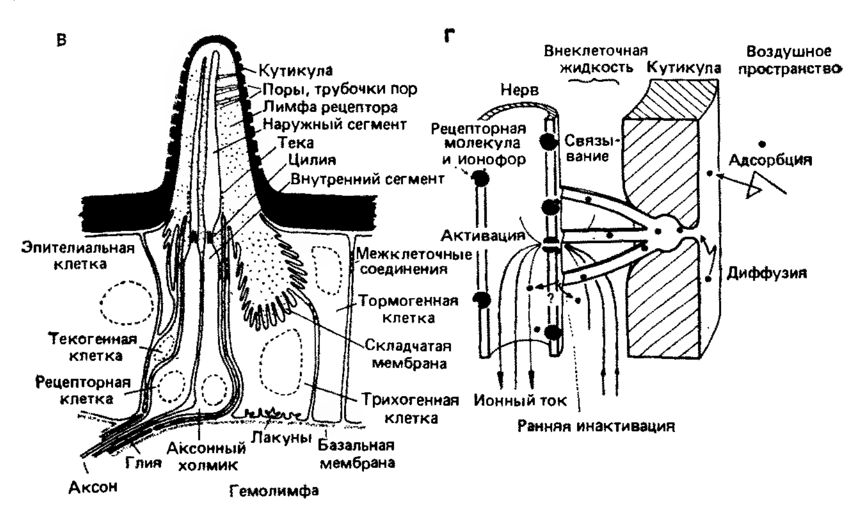


Рис. 12.7. **А.** Две крупные антенны самца непарного шелкопряда. Длина антенн около 8 мм. **Б.** Сканирующая электронная микрофотография главных ветвей (диаметром 50 мкм), от которых отходит множество сенсорных волосков. Установлено, что расстояние между ветвями и волосками имеет решающее значение для оптимального захватывания молекул. (Schneider et al., 1977.) **В.** Схема обонятельной сенсиллы (Kaissling, Thorson, 1979). **Г.** Схема процессов преобразования в клетке феромонового рецептора шелкопряда. (K.-E. Kaissling, J. Boeckh.)

Как и во вкусовых рецепторах насекомого, обонятельные рецепторные клетки собраны в *сенсиллы,* или волоски (рис. 12.7). В основном строение их такое же, как у вкусового волоска. Но волосок может содержать одну или же несколько клеток, и каждая клетка обычно обладает несколькими периферическими дендритами (ресничками). Обонятельные волоски отличаются также своими системами поверхностных пор. В не-

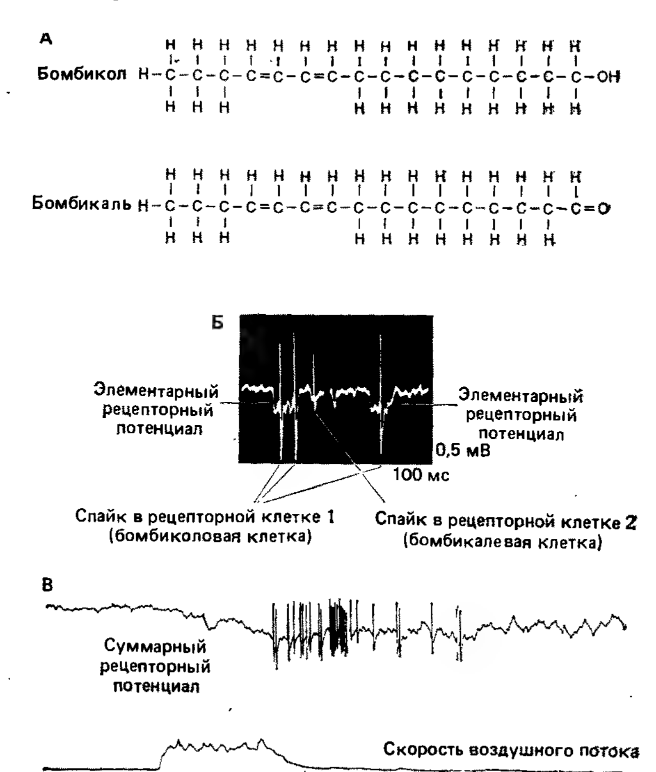


Рис. 12.8. Молекулярное строение бомбикола и бомбикаля. Бомбикол вызывает трепетание крыльев у самцов, с которого начинается поиск самок. Бомбикаль, действующий через другие рецепторы, подавляет трепетание. **Б.** Рецепторные процессы в одиночном волоске антенны самца непарного шелкопряда, вызываемые слабой стимуляцией бомбиколом. **В.** Рецепторные процессы, вызываемые сильной стимуляцией бомбиколом. (Kaissling, Thorson, 1979.)

которых случаях пор очень много (до 15 000 на волосок). Каждая пора является наружным отверстием углубления в кутикуле волоска; на дне углубления начинаются трубочки, пронизывающие кутикулярную стенку и сообщающиеся с пространством внутри оболочки и дендритами рецепторных клеток (рис. 12.7). По имеющимся данным, пахучие молекулы адсорбируются на наружной кутикуле и через нее диффундируют к поре, а оттуда внутрь через систему трубочек к рецепторным дендритам.

Из обонятельных стимулирующих молекул лучше всего изучены половые аттрактанты, которые самки бабочек выделяют для привлечения самцов. Первым из них, идентифицированным в 1959 г., был аттрактант тутового шелкопряда *Bombyx mori*; его назвали *бомбикол* (что намного легче запомнить, чем его

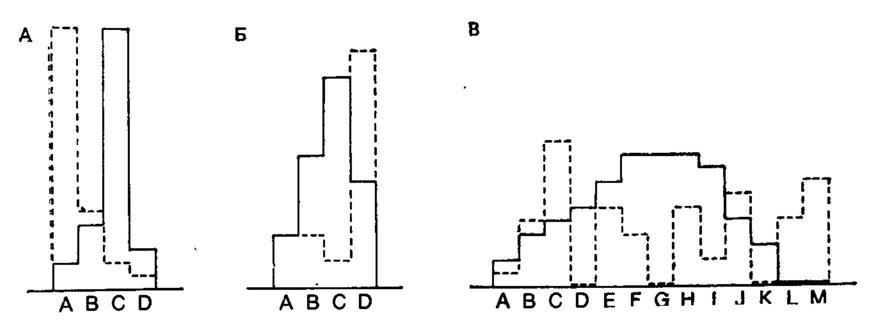


Рис. 12.9. Спектры реакций разных обонятельных рецепторов насекомых. Различные пахучие вещества — по оси абсцисс; интенсивность реакции рецептора — по оси ординат. Два разных рецептора одного класса обозначены сплошными и прерывистыми линиями. **А.** Рецептор запаха феромона. **Б.** Рецептор запаха пищевых веществ. **В.** Общий рецептор запаха. (Boeckh, 1980.)

химическое название *транс*-10,*цис*-гексадекадиен-1-ол!). Это спирт с 16 атомами углерода и двумя ненасыщенными связями (рис. 12.8). С тех пор изолировано и синтезировано множество половых аттрактантов других видов насекомых, и большинство из них отличается сложностью того же порядка.

Половые феромоны обладают сказочно большой силой. Вычислено, что достаточно одной молекулы, чтобы вызвать заметный ответ рецепторной клетки (см. ниже), а 200 молекул, вызывающих разряд в 200 импульсов в секунду, достаточно, чтобы вызвать поведенческую реакцию самца. Таким образом, обонятельная стимуляция феромонами близка к теоретическому пределу разрешения — ситуация, встречаемая также в слуховой и зрительной рецепции; наоборот, вкусовая рецепция требует гораздо больших концентраций стимулятора.

Механизм преобразования молекулярного стимула в ответ рецептора изучается электрофизиологически путем отведения активности при большом усилении от одиночных обонятельных волосков. При очень слабой стимуляции (рис. 12.8Б) можно видеть, что мощным спайковым ответам предшествуют мелкие, ступенчатые отрицательные отклонения нулевой линии. Кайсслинг (Kaissling) и Торсон (Thorson) предположили, что эти отклонения представляют собой *унитарные рецепторные потенциалы,* которые означают открытие одиночных ионных каналов. Здесь можно провести близкую аналогию со ступенями изменения проводимости при открытии каналов в нервно-мышечном соединении лягушки под действием ацетилхолина (см. гл. 9). При более сильной стимуляции (рис. 12.8В) унитарные потенциалы нескольких клеток в волоске суммируются, образуя градуальный рецепторный потенциал, называемый *электроантеннограммой.* Предполагается, что рецепторные потенциалы переходят в потенциалы действия путем электротонического

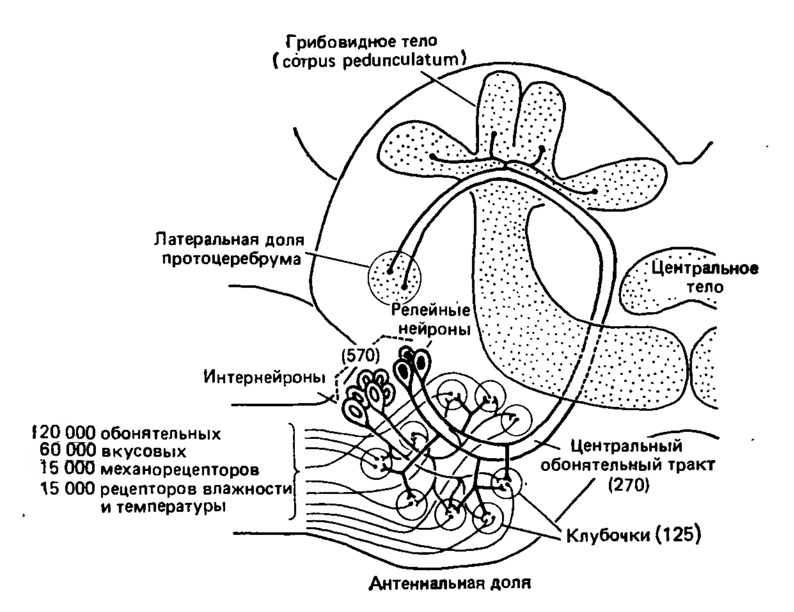


Рис. 12.10. Центральный обонятельный путь насекомого (таракана). Слева — число обонятельных и других рецепторов, проецирующихся от антенн на антеннальную долю, где аксоны оканчиваются в гломерулах. В скобках — число гломерул, релейных и локальных нейронов, а также выходных аксонов. Выходные аксоны образуют центральный обонятельный тракт, который проецируется на высшие центры мозга — грибовидные тела и латеральную долю Сравните эту схему с окрашенным срезом мозга насекомого на рис. 2.7. (Boeckh et al., 1975.)

распространения тока через дендриты, как это было описано выше (гл. 8 и 11).

При тестировании разными запахами данный обонятельный рецептор насекомого отвечает на определенное их число, составляющее его *спектр реактивности.* При анализе реакций на широкий круг обонятельных стимулов установлено, что рецепторы как бы распадаются на группы с одинаковыми спектрами. По данным Бекха (Boeckh), их можно сгруппировать следующим образом (рис. 12.9). Первый тип клеток — *«специалисты» по запаху феромона;* это клетки с узкой настройкой на молекулу данного феромона. Второй тип — *«специалисты» по запахам пищи.* Все клетки этого типа обладают сходными спектрами реактивности к разным спиртам, эфирам и другим соединениям, создающим запахи натуральных пищевых веществ, таких как мясо или фрукты. По-видимому, определенное пищевое вещество опознается по стимуляции рецепторов разных типов в разных сочетаниях. Третий тип — *обобщающий.* Клетки этого типа реагируют на широкий круг веществ,

и спектр каждой клетки, очевидно, представляет собой особое сочетание, отличное от спектров других клеток. Комбинации этих клеток, возможно, определяют способность животного тонко различать разные пищевые вещества.

Информация, закодированная в клетках рецептора, передается в антеннальную долю дейтоцеребрума мозга насекомого. Интересно здесь то, что аксоны рецептора оканчиваются в мелких круглых участках, именуемых *клубочками* (рис. 12.10). В главе 5 было показано, какое значение имеет способность к модуляции как основа организации нейронов в функциональные сети, и клубочек — один из наиболее очевидных примеров этого принципа. Мы только начинаем понимать значение клубочков для переработки обонятельной информации. Одна из самых важных находок — обнаружение специфического клубочка, который имеется только у самцов; он передает информацию о половом аттрактанте самки. Об этом будет сказано подробнее в главе 28. Другой интересный факт состоит в том, что в обонятельной системе позвоночных передача информации тоже происходит через клубочки. Следовательно, природа кодирования информации о запаховых молекулах содержит в себе нечто, что требует сегрегации и комбинирования информации в модули. Мы вернемся к этому вопросу при рассмотрении в этой же главе позвоночных животных.

Позвоночные

Вкусовая система. У низших позвоночных, как и у многих беспозвоночных, вкусовые рецепторы не всегда сосредоточены только во рту. Например, у некоторых придонных рыб от передних (грудных) плавников отходят пальцеобразные отростки, направленные вниз и несущие на своих кончиках вкусовые рецепторы. Такое устройство, по-видимому, хорошо приспособлено для обнаружения пищевых веществ в илистом дне, где обитают эти виды.

Для высших позвоночных характерно расположение вкусовых рецепторов на языке и отчасти в заднем отделе рта и в глотке. На клеточном уровне вкусовые рецепторные клетки объединены во *вкусовые почки.* Вкусовые почки собраны в *сосочки,* тупые стерженьки на поверхности языка. Сосочки делятся на несколько типов, по-разному распределенных на поверхности языка, как показано на рис. 12.11А,Б.

Вкусовая почка содержит следующие типы клеток. Типы 1 и 2, по-видимому, являются *опорными клетками;* на их верхушках сидят микроворсинки, которые, очевидно, секретируют определенные вещества в просвет вкусовой почки. Тип 3, как полагают, образуют *сенсорные рецепторные клетки;* они обла-

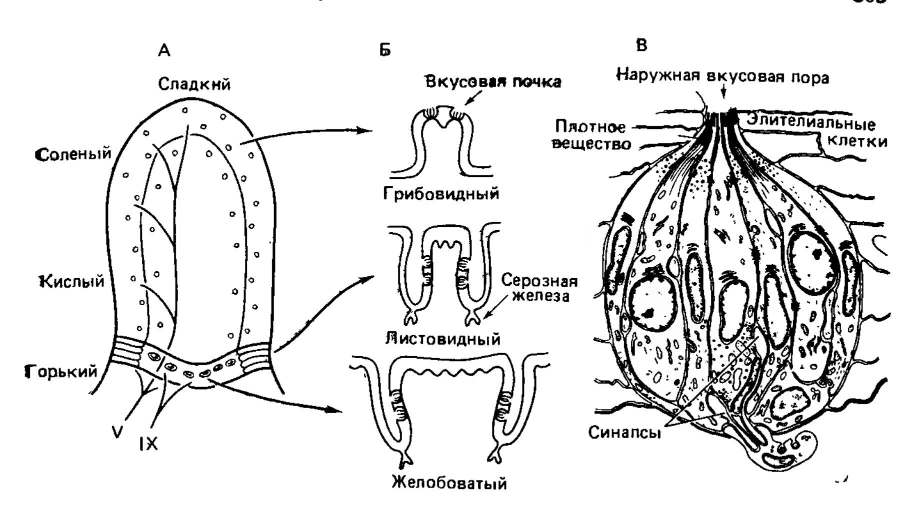


Рис. 12.11. **А.** Распределение вкусовых почек, иннервации и низкопороговых зон для разных вкусовых ощущений в языке человека. **Б.** Главные типы вкусовых сосочков, содержащих вкусовые почки. **В.** Ультраструктура вкусовой почки. (Murray, 1973.)

дают палочковидными выростами, выдающимися в просвет, и, вероятно, являются участками сенсорного преобразования. Тип 4 — *базальные клетки.* Исследования при помощи меченых атомов показывают, что базальные клетки образуются в результате погружения внутрь окружающих эпителиальных клеток. В свою очередь базальные клетки превращаются в новые рецепторные клетки. Этот процесс продолжается в течение всей жизни, потому что рецепторные клетки живут всего 10 дней. Таким образом, во вкусовых почках происходит непрерывное обновление сенсорных клеток. Мы увидим далее, что такой же процесс идет в обонятельных рецепторах позвоночных. Неизвестно, как при такой непрерывной замене сенсорных элементов сохраняется специфичность вкусовой почки.

Когда мы едим натуральную пищу, наши вкусовые ощущения представляют собой сложные смеси вкусовых качеств. Но при тестировании вкуса человека чистыми химическими соединениями вкусовые ощущения могут быть разбиты на четыре разных качества: *сладкое, соленое, кислое* и *горькое.* Наличие этих качеств было впервые установлено в начале нынешнего века, и с тех пор это представление господствует в понимании вкусовых механизмов. При нанесении маленьких капелек разных растворов на язык соответствующие вкусовые ощущения вызываются преимущественно (но не исключительно) с разных участков, как показано на рис. 12.11.

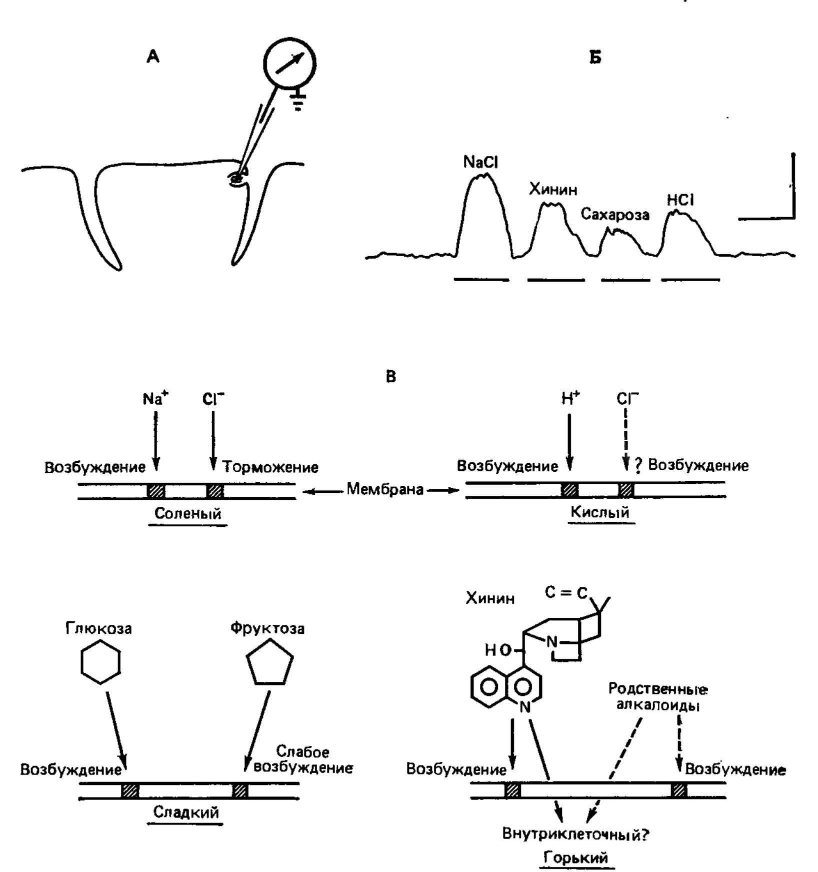


Рис. 12.12. **Активность вкусовых клеток. А.** Схема внутриклеточной регистрации. **Б.** Типичные ответы. (Kimura, Beidler, in: Bartoshuk, 1978.) **В.** Упрощенные модели гипотетических механизмов преобразования в мембранах клеток вкусовых почек для рецепции четырех вкусовых модальностей. (Beidler, 1980; Bartoshuk, 1978.)

Много исследований направлено на выяснение молекулярной основы взаимодействия между «вкусовой» молекулой и мембраной рецепторной клетки. Бо́льшая часть этих работ относится к области *психофизики*. Как было сказано в предыдущей главе, это область, в которой анализируются количественные отношения между стимулами и ощущениями с целью проникнуть в физическую природу стимула и психологическую природу ощущения. Эти исследования можно суммировать следующим образом (см. рис. 12.12В). *Соленый* вкус создается в самом чистом виде хлористым натрием, а также в различной

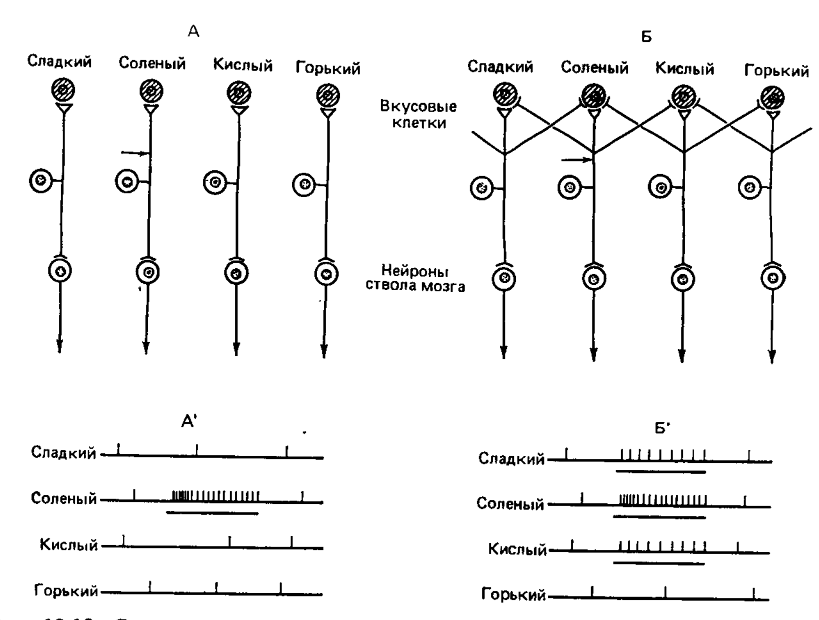


Рис. 12.13. Сравнение механизмов переработки информации о вкусе. **А.** «Меченые линии». **Б.** «Распределение активности между волокнами». (Pfaffman et al., 1976.)

степени другими неорганическими солями и смесями разных соединений. Считается, что катионы оказывают на рецепторные мембраны возбуждающее действие, а анионы — тормозное. *Кислый* вкус создается кислотами. Он может объясняться действием иона водорода в случае неорганических кислот, но может также определяться действием аниона органических кислот. *Сладкий* вкус, как полагают, зависит от стереохимической конфигурации глюкозы и близких к ней органических молекул, а также от их близкого соответствия рецепторной молекуле мембраны. Для *горького* вкуса характерно, что он вызывается ядовитыми (токсичными) растительными веществами, например хинином. Механизм их действия неизвестен; возможно, он локализован на поверхностной мембране или же внутри клетки (рис. 12.12В).

Вкусовые сенсорные клетки лишены аксонов; информация передается от них через синапсы на окончания сенсорных волокон во вкусовой почке (рис. 12.11). Эти волокна отходят от ганглиозных клеток черепномозговых нервов — VII (лицевого) и IX (языкоглоточного) (рис. 12.14). Большая часть волокон от передней части языка проходит в составе барабанной струны — ветви VII нерва.

Тот факт, что мы различаем четыре основных вкуса и что они вызываются избирательно с разных участков языка, каза-

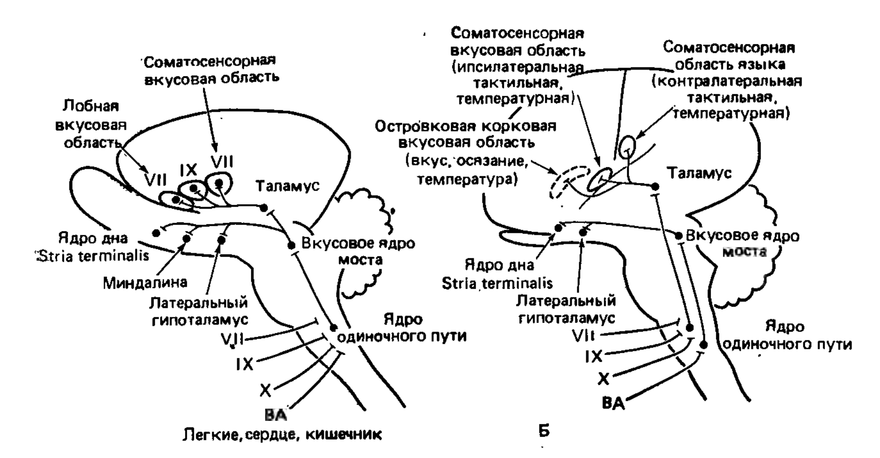


Рис. 12.14. Вкусовые пути в центральной нервной системе крысы (А) и обезьяны (Б) (Norgen, 1978). (Вместо «Ядро одиночного *пути*» следует читать: «Ядро одиночного *тракта*».)

лось бы, говорит о том, что каждый участок может быть основой «меченой линии», несущей в мозг информацию о своей специфической субмодальности. Такое положение представлено на рис. 12.13А. Однако первые записи от одиночных волокон в барабанной струне, которые получил в 1941 г. Пфаффмен (Pfaffman), работавший тогда в Брауновском университете, показали, что это не так. Одиночное волокно может лучше всего отвечать на один стимул, но оно обычно в той или иной степени реагирует и на другие типы стимуляции. Это говорит о том, что данное волокно синаптически связано во вкусовой почке с несколькими рецепторными клетками разной специфичности. Пфаффмен предположил, что «в такой системе сенсорное качество определяется не просто активацией известной группы волокон, но и характером импульсации других активных групп». Эта теория вкусовых качеств получила название теории «распределения активности между волокнами» (across-fiber pattern); ее поясняет рис. 12.13Б.

В последние годы между исследователями вкуса было много споров о сравнительных достоинствах теории меченой линии и теории распределения активности. Как обычно бывает в таких случаях, посторонние наблюдатели считают, что обе теории содержат элементы истины. Как полагает Л. Бартошук (Bartoshuk), четыре основных вкусовых качества по-прежнему служат простейшей схемой для объяснения большинства физиологических и психологических данных. В пределах этой схемы можно представить себе, что и специфические рецепторные клетки, и вкусовые почки, и волокна барабанной струны обладают каждый своим собственным «излюбленным» стимулом, но

на каждом из этих уровней может существовать в разной степени реактивность к стимулам других типов.

Волокна, несущие вкусовую информацию, образуют центральные синапсы в продолговатом мозгу на тонкой полоске клеток, именуемой *ядром одиночного тракта* (tr. solitarius) (рис. 12.14). От этих клеток отходят восходящие пути, по-видимому, разные у разных животных. Наиболее изученными объектами являются крыса и обезьяна; сведения о них обобщены в схемах на рис. 12.14. У крысы обратите внимание на переключение в мосту, на раздваивающиеся связи от него к базальной области переднего мозга и на таламо-кортикальные проекции. В отличие от этого у обезьяны специфический вкусовой путь идет только к таламо-кортикальной системе. Пути к соматосенсорной коре, вероятно, определяют «осознаваемое» восприятие вкусового качества, а пути в гипоталамус, миндалину и островок несут информацию о вкусе в лимбическую систему. Эти пути, возможно, играют роль в аффективных качествах вкусовой стимуляции, а может быть, и в аффективных процессах и памяти, которые лежат в основе приобретаемых вкусовых аверсий при пищевом поведении, к чему мы вернемся в главе 30.

Обонятельная система. Хотя считается, что для обоняния служит нос, это похоже на то, как если бы мы сказали, что мы слышим ушными раковинами. В действительности та часть носа, которую мы видим снаружи, служит только для втягивания и проведения воздуха, содержащего пахучие молекулы, а истинное обоняние осуществляется рецепторами, заложенными глубоко в полости носа. У низших позвоночных, таких как рыбы или лягушки, носовая полость может иметь форму сравнительно простого мешочка, и струя воды или воздуха проходит непосредственно над рецепторным слоем (рис. 12.15А).

У млекопитающих дело обстоит несколько сложнее. У животных с наиболее тонким обонянием, таких как опоссум, кролик или собака, носовые полости поразительно сложны (рис. 12.15Б). У этих видов вдыхаемый воздух сначала проходит через своего рода «кондиционер», состоящий из множества складок слизистой оболочки, где он нагревается и увлажняется. Затем воздух проходит в глотку, но образует также вихревые токи, которые циркулируют в сложной системе ходов в заднем отделе носовой полости, образованных раковинами и выстланных обонятельными рецепторами. Пока еще неясно, каким образом воздух протягивается через эти ходы и достигает всех рецепторов. У человека (рис. 12.15В) носовые ходы сравнительно просты и обонятельные рецепторы сосредоточены только на небольшом участке слизистой оболочки в самом заднем отделе полости носа.



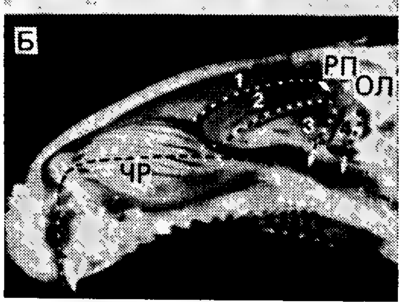
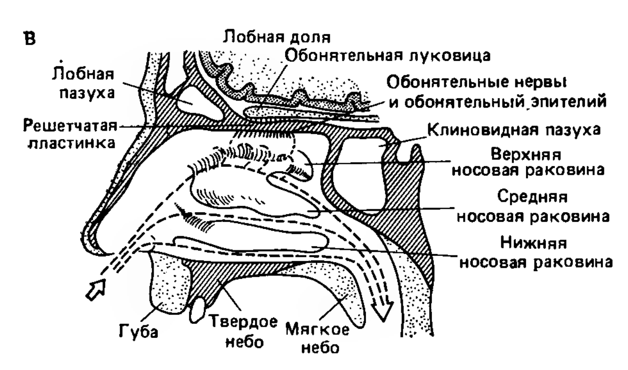


Рис. 12.15. Сравнение обонятельных органов у различных позвоночных. **А.** Рыба. Прерывистые линии — пути течения воды над складками рецепторного слоя. **Б.** Кролик. Прерывистые линии — ток воздуха; ЧР — верхнечелюстные раковины, где поступающий воздух нагревается и увлажняется; 1, 2, 3, и 4 — носовые раковины, образующие рецепторную поверхность; РП — решетчатая пластинка, т. е. кость, через которую проходят обонятельные аксоны. (Фотография, любезно предоставленная L. B. Haberly.) **В.** Человек. Прерывистые линии — ток воздуха.



Обонятельные рецепторные клетки лежат тонким слоем. Зрелая клетка имеет длинный тонкий дендрит, который оканчивается небольшим утолщением на поверхности (рис. 12.16). От этого утолщения отходят несколько ресничек, которые могут быть длиной до 200 мкм, а диаметром всего 0,1—0,2 мкм. Реснички содержат стандартный набор микротрубочек — (9 пар + 2), т. е. такой же, как реснички в других областях тела. Под микроскопом при большом увеличении видно, что реснички колеблются медленно, но не синхронно в отличие от координированных, быстрых биений ресничек эпителия дыхательных путей. Реснички лежат в тонком слое слизи, которую выделяют опорные клетки и боуменовы железы (рис. 12.16).

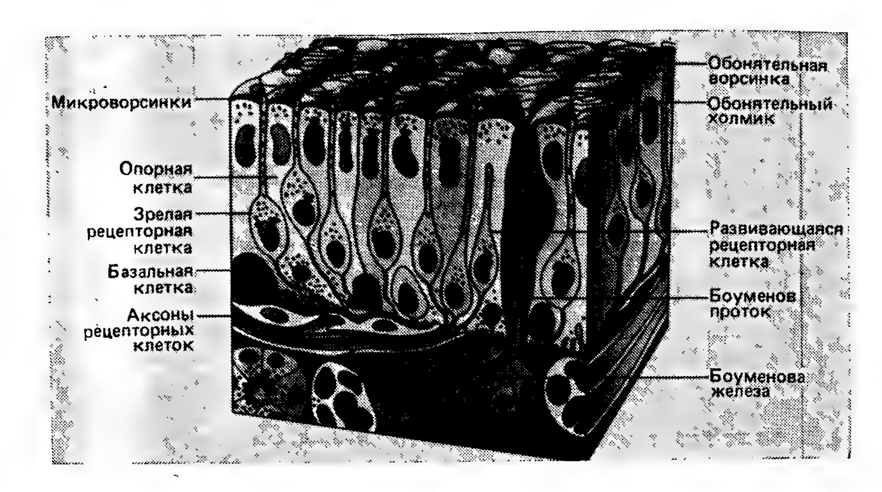


Рис. 12.16. Клеточная структура обонятельного эпителия позвочного животного (Warwick, Williams, 1973).

Поразительно в обонятельных рецепторных клетках то, что они не составляют статичной популяции нейронов. Они дифференцируются у плода из базальных клеток-предшественников, и этот процесс продолжается в течение всей жизни. Как показано на схеме, развивающаяся клетка посылает свой первичный дендрит к поверхности, а свой аксон — вглубь, где он присоединяется к пучку других аксонов. Просуществовав около 60 дней, клетки дегенерируют и подвергаются фагоцитозу. Такой жизненный цикл клеток сходен с циклом клеток вкусовой почки (см. выше), но с той разницей, что обонятельные рецепторы являются истинными нейронами и обладают аксоном. Как упомянуто в главе 10, образование новых нейронов, по общему мнению, прекращается вскоре после рождения. Обонятельные же рецепторные клетки, насколько известно, являются единственными нейронами, способными непрерывно обновляться в течение жизни животного. Чтобы понять основу этого удивительного свойства, нужны углубленные исследования.

Пахучие вещества при стимуляции рецепторов, вероятно, сначала поглощаются слизью, затем проникают к ресничкам (и, возможно, к концевому утолщению дендрита) и связываются с рецепторными молекулами в мембране. Как полагают, это открывает ионные каналы, благодаря чему через мембрану идет электрический ток, как было показано на рис. 11.3. Так возникает рецепторный потенциал, который распространяется от ресничек через дендрит в тело клетки в основном благодаря такому же электротоническому механизму, какой был описан

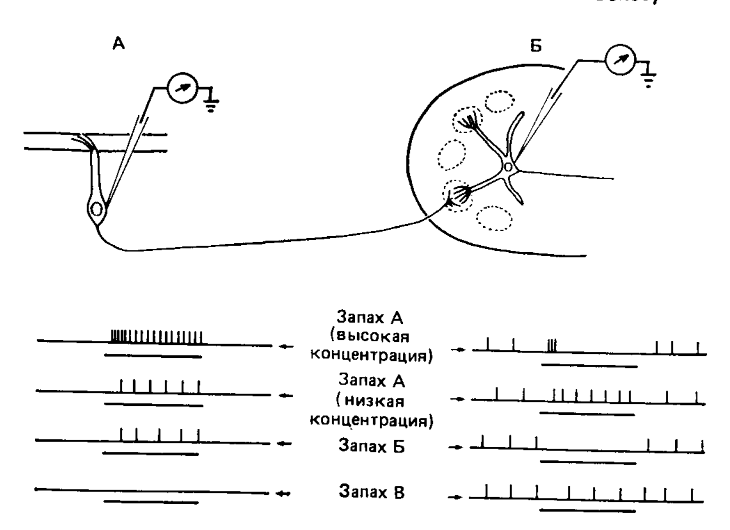


Рис. 12.17. Внеклеточная регистрация ответов на запахи одиночных рецепторных (А) и митральных (Б) клеток у саламандры; показаны разные типы ответов и разное распределение активности во времени. (Kauer, 1974; Getchell, Shepherd, 1978.)

в клетке рецептора растяжения у ракообразного (гл. 8). В теле клетки деполяризация запускает потенциалы действия, которые проводятся по аксону к первому передаточному ядру — обонятельной луковице.

Клетки обонятельного рецептора очень малы, и в них трудно ввести внутриклеточный электрод; поэтому выявлять описанные выше процессы рецепции приходилось на основании внеклеточной регистрации. Такая регистрация показала, что при стимуляции разными запахами данная рецепторная клетка обычно проявляет широкий спектр чувствительности. Как показано на рис. 12.17, она может резко реагировать на запах А, слабо на запах Б и совсем не ответить на запах В. Клетка может быть чувствительна в разной степени к 10 или 12 различным запахам. Следовательно, эти рецепторы относятся к категории клеток «обобщающего типа», описанных выше у насекомых.

Некоторые исследования показали, что обонятельные рецепторы отвечают на длительную или многократную стимуляцию медленно адаптирующимся продолжительным импульсным разрядом (рис. 12.17). Этому, разумеется, противоречит наш повседневный опыт, который показывает, что обонятельные ощущения быстро угасают. Так, например, входя в закрытую, душную комнату с неприятным запахом, вначале мы испытываем

отвращение, но через одну-две минуты перестаем замечать этот запах, разве что при более глубоком вдохе. По-видимому, такая адаптация объясняется не угасанием реакции рецептора, а скорее тормозными взаимодействиями в центральных нервных сетях обонятельного пути.

В обонятельной луковице обонятельные аксоны оканчиваются в сферических структурах нейропиля, называемых гломерулами или клубочками. Клубочки неизменно присутствуют в обонятельных луковицах у всех позвоночных; они сходны с клубочками в обонятельном пути насекомых. Как уже было упомянуто, это говорит о том, что для кодирования информации о запахах требуется перераспределить и разделить рецепторные входы в клубочковых скоплениях нервных окончаний.

Синаптическая организация обонятельной луковицы рассмотрена выше (гл. 5, 6 и 11). Обонятельные аксоны образуют синапсы в клубочках на дендритах митральных и пучковых клеток, которые являются выходными нейронами обонятельной луковицы. При отведении от одиночных митральных клеток обнаруживается разная степень их реактивности к различным запахам; в некоторых работах показано, что диапазон реактивности здесь у́же, чем в рецепторах, что говорит о большей специфичности реакций. На один и тот же ряд запахов митральные клетки давали весьма разнообразные ответы. Как показано на рис. 12.17Б, клетка может ответить возбуждением — медленным, длительным разрядом — на пороге, а выше порога возникнет короткий разряд импульсов, который подавляется при более высоких концентрациях. Или же клетка отвечает подавлением активности в течение всего периода стимуляции при всех концентрациях пахучего вещества. Или же, наконец, данный запах совсем не подействует на клетку. По одному из объяснений, подавление ответа вызывается торможением митральных клеток через дендро-дендритные синапсы от клеток-зерен. Эти обширные связи действительно создают во всей луковице завесу торможения, которую, так сказать, пробивают возбудительные ответы, несущие в себе специфическую информацию о данном запахе и его концентрации.

В дополнение к этим формам распределения активности во времени переработка информации о запахе включает также пространственное распределение активности. Как уже было сказано в главе 9, метод Соколова с использованием 2-дезоксиглюкозы (2-ДГ) показал, что запаховая стимуляция вызывает разную степень активности в разных клубочках. Вероятно, это объясняется разной степенью активности в рецепторах, конвергирующих на клубочки. Стимуляция одним веществом, например амилацетатом («фруктовый» запах), активирует клубочки в определенных участках обонятельной луковицы крысы.

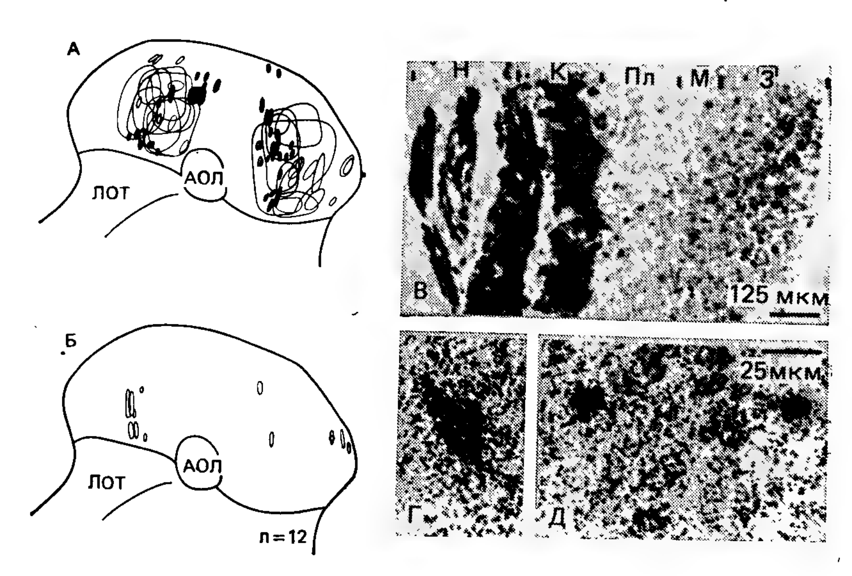


Рис. 12.18. Пространственное распределение активности в обонятельной луковице крысы. А. Карта клубочкового слоя; показано распределение мест накопления 2-дезоксиглюкозы (2-ДГ) у 21 животного при воздействии запахом амилацетата (светлые кружки) и у 6 при воздействии запахом камфары. Б. У 12 контрольных животных при воздействии чистым воздухом наблюдалось лишь небольшое накопление. АОЛ — добавочная обонятельная луковица; ЛОТ — латеральный обонятельный тракт. В. Исследование (при высоком разрешении) поглощения 2-ДГ клетками обонятельной луковицы саламандры при воздействии запахом амилацетата. На радиоавтографе видна высокая концентрация поглощенной 2-ДГ в обонятельном нерве (Н) и клубочковых (К) слоях, а также в рассеянных клетках в наружном плексиформном (Пл), митральном (М) и зернистом (З) слоях. Примененные методики включали обработку ткани посредством замораживания — замещения, радиоавтографию с ^{14}С-2-ДГ и изготовление срезов толщиной 2 мкм. Г. Большее увеличение, при котором видно меченое тело митральной клетки. Д. То же самое, несколько меченых тел клеток-зерен (из участка, отмеченного на В звездочкой); эти данные показывают, что в центральной области мозга можно метить с помощью 2-ДГ как проекционные нейроны (митральные клетки), так и интернейроны (клетки-зерна). (А, Б — Stewart et al., 1979; В, Г и Д — Lancet et al., 1982.)

Стимуляция другим веществом, например камфарой, активирует клубочки в областях, которые перекрываются с амилацетатными областями, но в то же время имеют иное распределение. Карты этих двух запахов даны на рис. 12.18. Эти данные, а также результаты электрофизиологических и анатомических исследований говорят о том, что пространственное распределение активности в обонятельной луковице может заключать в себе часть нервного кода для разных запахов. Поскольку мы не локализуем запахи в окружающей нас среде так, как зрительные или тактильные стимулы, то, по-видимому, пространство может быть использовано для кодирования иных аспектов стимула, например стереохимической конфигурации воздействующих молекул или специфических особенностей их связывания.

В главе 27 будут рассмотрены данные о локализации активности в обонятельных луковицах, вызываемой феромоном, который стимулирует реакцию сосания у детенышей млекопитающих.

Из обонятельной луковицы митральные и пучковые клетки посылают свои аксоны в обонятельную кору. Хотя это не показано на рисунке, существует параллельный путь от вомероназального органа к добавочной обонятельной луковице, а от нее к специфической корковой зоне в миндалине. Вомероназальный орган представляет собой узкую трубку, выстланную обонятельными рецепторами; он хорошо развит у некоторых рептилий и млекопитающих. По-видимому, у этих животных рецепторы настроены на отдельные виды веществ. Так, например, змеи улавливают запах добычи, высовывая язык в воздух и втягивая его обратно над входом в орган, лежащий у основания носа. У хомячков этот орган частично ответствен за реакцию самца на запах из влагалища самки при течке и, таким образом, составляет важное звено в репродуктивном поведении (см. гл. 28).

Обонятельная кора делится на пять главных областей. Каждая из них обладает своими отличными от других связями и отдельными функциями, которые мы вкратце опишем. *Переднее обонятельное ядро* является интегративным центром, связывающим обе луковицы через переднюю комиссуру. *Грушевидная кора* играет главную роль в различении запахов. *Обонятельный бугорок* тоже получает восходящие дофаминэргические волокна от среднего мозга (гл. 25); ему приписывают участие в разных функциях лимбической системы (гл. 29). Высказана гипотеза, что с нарушением функции обонятельного бугорка, возможно, связаны некоторые виды шизофрении. *Кортикомедиальные части миндалины* получают волокна от главных и добавочных обонятельных луковиц. Наконец, часть *энторинальной коры* имеет обонятельные входы и проецирует волокна на гиппокамп.

Некоторые центральные проекции корковых областей показаны на рис. 12.19. Грушевидная кора проецируется на медиодорсальный таламус, а тот в свою очередь связан с лобной долей. Возможно, эта сеть служит для осознаваемого обонятельного восприятия и различения. В отличие от этого минда-

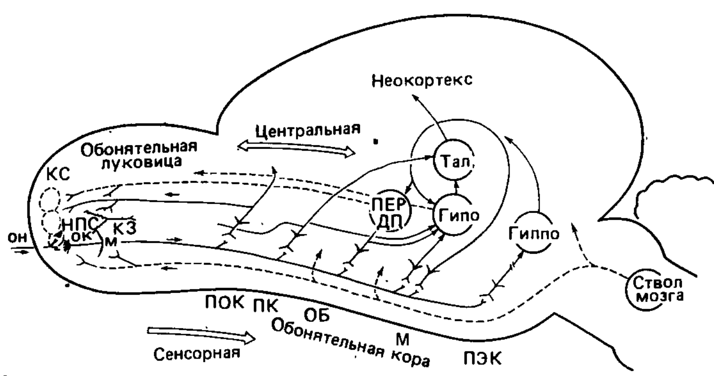


Рис. 12.19. Центральный обонятельный путь у грызуна; видны связи с центральными лимбическими структурами. Сокращения: он — обонятельный нерв; ок — околоклубочковая клетка; м — митральная клетка; кз — клетки-зерна; КС — клубочковый слой; НПС — наружный плексиформный слой; ПОК — передняя обонятельная кора; ПК — пириформная кора; ОБ — обонятельный бугорок; М — миндалина; ПЭК — переходная энторинальная кора; ПЕР-ДП — область перегородки и диагональной полоски; ГИПО — гипоталамус; ТАЛ — таламус; ГИППО — гиппокамп. (Shepherd, 1981.)

лина посылает сигналы главным образом к гипоталамусу и в связи с этим имеет более близкое отношение к эмоциональным и мотивационным аспектам запаховых стимулов (см. гл. 29).

Остается отметить, что к обонятельной луковице подходит множество центробежных волокон от головного мозга. Они идут от обонятельных корковых областей, базальной части переднего мозга (горизонтальной части диагональной полоски) и среднего мозга (голубого пятна и ядер шва). По этим волокнам срединные лимбические центры модулируют активность обонятельной луковицы, так что данный запах может иметь разное значение в зависимости от поведенческого состояния животного. Так, запахи пищи воспринимаются совершенно по-разному в зависимости от того, голодны мы или сыты. Благодаря этим центробежным связям микросети луковиц, вероятно, составляют существенную часть центральных лимбических сетей, поскольку они участвуют также в не-обонятельных функциях. Обонятельная луковица является, кроме того, богатым вместилищем нейроактивных веществ. Она обладает одним из самых высоких во всем мозге уровней таурина (аминокислоты), карнозина (дипептида), тиреолиберина и опиатных рецепторов. Эти многочисленные факторы, регулирующие активность синапсов и сетей обонятельной луковицы, вероятно, обеспечивают изменения обонятельной чувствительности на ранних стадиях онтогенеза и при различных поведенческих актах, что

в свою очередь определяет глубокое влияние обонятельных входов на жизнь животного. Это верно и для большинства позвоночных, и для беспозвоночных животных, и мы увидим множество свидетельств этого, когда будем говорить о питании (гл. 27) и о спаривании (гл. 28).

Литература

Altner H., Sass H., Altner I. (1977). Relationship between structure and function of antennal chemo-, hydro-, and thermoreceptive sensilla in *Periplaneta americana*, Cell Tiss. Res., 176, 389—405.

Bartoshuk L. M. (1978). Gustatory system. In: Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 1, Sensory Integration (ed. by R. B. Masterton), New York, Plenum, pp. 503—567.

Beidler L. M. (1980). The chemical senses: gustation and olfaction. In: Medical Physiology, Vol. 1 (ed. by V. B. Mountcastle), St. Louis, C. V. Mosby, pp. 586—602.

Boeckh J., Ernst K.-D., Sass H., Waldow U., 1975. Coding of olfactory quality in the insect olfactory pathway. In: Olfaction and Taste V (ed. by D. Denton), New York, Academic, pp. 239—245.

Boeckh J., 1980. Ways of nervous coding of chemosensory quality at the input level. In: Olfaction and Taste VII (ed. by H. van der Starre), London, IRL Press, pp. 113—122.

Dethier V. G., 1976. The Hungry Fly, Cambridge, Mass., Harvard University Press.

Getchell T. V., Shepherd G. M. (1978). Responses of olfactory receptor cells to step pulses of odour at different concentrations in the salamander, J. Physiol., 282, 521—540.

Hansen K. (1978). Insect chemoreception. In: Taxis and Behavior. Receptors and Recognition, Series B, Vol. 5 (ed. by G. I. Hazelbauer), London, Chapman and Hall, pp. 231—292.

Kaissling K. E., 1974. Sensory transduction in insect olfactory receptors, 25, Mosbacher Colloquium Ges. Biol. Chem. (ed. by Jaenicke), pp. 243—273.

Kaissling E. E., Thorson J., 1979. Insect olfactory sensilla: structural, chemical and electrical aspects of the functional organization. In: Receptors for Neurotransmitters, Hormones, and Pheromones in Insects (ed. by D. B. Satelle, L. M. Hall, and J. G. Hildebrand), Amsterdam, Elsevier, pp. 261—282.

Kauer J. S. (1974). Response patterns of amphibian olfactory bulb to odour stimulation, J. Physiol., 243, 675—715.

Koshland D. E. Jr. (1980). Bacterial chemotaxis in relation to neurobiology, Am. Rev. Neurosci., 3, 43—76.

Lancet D., Greer C. A., Kauer J. S., Shepherd G. M. (1982). Mapping of odor-related activity in the olfactory bulb by high resolution 2-deoxyglucose autoradiography, Proc. Natl. Acad. Sci., 79, 670—674.

McDonald D. M., Mitchell R. A. (1975). The innervation of glomus cells, ganglion cells and blood vessels in the rat carotid body: a quantitative ultrastructural analysis, J. Neurocytol., 4, 1770.

Murray R. G., 1973. The ultrastructure of taste buds. In: The Ultrastructure of Sensory Organs (ed. by I. Friedmann), New York, Elsevier, pp. 1—81.

Norgren R., 1980. Neuroanatomy of gustatory and visceral afferent systems in rat and monkey. In: Olfaction and Taste VII (ed. by H. van der Starre), London, IRL Press, p. 288.

Pfaffman C., Frank M., Bartoshuk L. M., Snell T. C., 1976. Coding gustatory information in the squirrel monkey chorda tympani. In: Progress in Psy-

chobiology and Physiological Psychology (ed. by J. M. Sprague and A. N. Epstein), New York, Academic, pp. 1—27.
Schneider D. W. A. Kafka, Beroza M., Bierl B. A. (1977). Odor receptor responses of male gypsy and nun moths (Lepidoptera, Lymantriidae) to disparlure and its analogues, J. Comp. Physiol., **113**, 1—15.
Shepherd G. M., 1979. The Synaptic Organization of the Brain, New York, Oxford.
Shepherd G. M., Nowycky M. C., Greer C. A., Mori K. (1981). Multiple overlapping circuits within olfactory and basal forebrain systems. In: Adv. Physiol. Sci., Vol. 30, Neural Communication and Control (ed. by. G. Szekely, F. Labos and S. Damjanovich), Budapest, Pergamon, pp. 263—278.
Stewart W. B., Kauer J. S., Shepherd G. M. (1979). Functional organization of rat olfactory bulb analysed by the 2-deoxyglucose method, J. Comp. Neurol., **185**, 715—734.
Ward S. (1977). Use of nematode behavioral mutants for analysis of neural function and development. In: Society for Neuroscience Symposia, Vol. II, Approaches to the Cell Biology of Neurons (ed. by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli), Bethesda, Md., Society for Neuroscience, pp. 1—26.
Warwick R., Williams P. L., 1973. Gray's Anatomy, Philadelphia, Saunders.
Wilson E. O., 1975. Sociobiology, Cambridge, Mass., Harvard.

Рекомендуемая дополнительная литература

Graziadei P. P. C., Monti-Graziadei G. A. (1978). Continuous nerve cell renewal in the olfactory system. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. 9 (ed. by M. Jacobson), New York, Springer, pp. 55—83.

13

Соматическая чувствительность

У каждого организма имеется кожа или какой-либо другой наружный покров, облекающий тело и отделяющий его от внешней среды. Через этот покров животное получает информацию о присутствии предметов, других организмов или физических изменений среды. По-гречески тело называется *сома*, и сенсорные модальности, которые сигнализируются рецепторами, лежащими на поверхности тела или близ нее, называются все вместе *соматической чувствительностью.*

Прежде чем установить разные компоненты соматической чувствительности, полезно вспомнить, что покров тела, в котором заключены рецепторы, не простая структура. В табл. 13.1 приведены некоторые функции покрова (интегумента) у разных животных. Можно видеть, что он является сложной структурой, которая выполняет много функций. Сенсорная рецепция — лишь одна из них. Рецепторы у любого животного имеют строение, соответствующее адаптивным функциям покровов у данного вида.

Таблица 13.1. Функции покровов тела

Защита против
физического воздействия
химического повреждения
инфекции
избытка или потери воды
чрезмерного солнечного света
перегрева или переохлаждения
Камуфляж (пигментация)
Структуры для
передвижения (реснички, перья)
нападения и защиты (когти, рога)
проявлений общественного поведения
Обмен веществ:
газообмен (O_2 и CO_2)
удаление метаболитов
Выделение продуктов секреции
Специальные сенсорные структуры

Из-за огромного разнообразия структуры и функции покрова у разных видов животных не всегда легко отнести опреде-

ленные рецепторные клетки к отдельным категориям. К тому же рискованно полагать, что данная сенсорная модальность всегда идентична у сильно различающихся видов. Но при всех этих оговорках все же принято считать, что соматическая чувствительность представлена четырьмя основными модальностями. Они перечислены в табл. 13.2. Пожалуй, самой основной

Таблица 13.2. Соматическая чувствительиость

Болевая
Температурная
Диффузное прикосновение (легкое прикосновение, давление)
Тактильная (пространственное различение, вибрация)

и примитивной является *ноцицепция* — рецепция стимулов, которые повреждают организм или сигнализируют о возможном вреде. Вторая модальность — это способность чувствовать окружающую *температуру*. Третью категорию можно назвать *диффузным чувством прикосновения;* сюда относятся *легкое прикосновение* и *давление,* которые у одних животных раздельны, а у других смешаны. Наконец, имеется прецизионная *тактильная чувствительность* — способность к тонкому различению в пространстве и времени. Эти сенсорные модальности можно также классифицировать в зависимости от природы энергии стимула. Так, факторы, действующие на тело, можно разделить на химические (некоторые виды ноцицептивных стимулов), лучевые (температура, иногда приносящая вред) и механические (некоторые вредоносные стимулы, диффузное прикосновение, тактильные стимулы и др.). Химические стимулы требуют химического преобразования *хеморецепторными* механизмами в сенсорной мембране; температура преобразуется *температурными* рецепторами, а разные виды механических стимулов — *механорецепторами.* Молекулярные основы механизмов преобразования уже рассмотрены в главе 11.

Не имеет большого значения, какой метод избрать для классификации сенсорных модальностей; в любом случае рецепторы обладают некоторыми основными свойствами, общими для разных типов животных. Рассмотрим примеры для каждого типа у беспозвоночных и позвоночных. Мы сосредоточимся на свойствах рецепторных клеток и главных чертах организации сенсорных путей.

Беспозвоночные

Наши замечания о сложности покровов в особенности относятся к беспозвоночным. Благодаря малым размерам многих беспозвоночных дыхательная и выделительная функции могут

осуществляться у них через покровы, не требуя специальных систем внутренних органов. Точно так же из-за малых размеров отношение площади наружной поверхности к внутреннему объему сравнительно велико. Это помогает обмену веществ, но в то же время усложняет другие задачи, такие как поддержание постоянного водного баланса в изменяющейся среде. Так, например, мелкие наземные животные сильно подвержены риску обезвоживания во время жары и засухи. Поэтому для выживания многих из них решающее значение имеют специальные свойства покровов. Эти соображения помогают нам понять природу покровов, в которых мы находим сенсорные рецепторы. По указанным выше причинам для большинства беспозвоночных животных характерен плотный наружный покров, называемый *кутикулой.* У червей и моллюсков кутикула мягкая; у членистоногих она образует жесткий наружный скелет. Рассмотрим вкратце некоторые рецепторы, имеющиеся в этих двух типах кутикулы.

Сенсорные нейроны пиявки

Препаратом, очень полезным для изучения физиологии сенсорных нейронов, служит медицинская пиявка *Hirudo medicinalis.* Средневековые врачи использовали это животное для кровопускания, освобождая организм от избыточной крови. Этот прием продолжали применять и в XVIII веке, что погубило Джорджа Вашингтона и многих других. (Это же маленькое существо принесло столько страданий Хемфри Богарту и Катарине Хепберн в фильме «Африканская королева»!)

Центральная нервная система пиявки содержит центральную цепочку из 21 сегментарного ганглия плюс головной «мозг» и меньших размеров хвостовой ганглий. Нервные волокна, соедииняющие ганглии между собой, образуют *коннективы,* а волокна, идущие от ганглиев к периферии, — *корешки.* Коннективы аналогичны продольным трактам в спинном мозгу позвоночных, а корешки аналогичны задним и передним корешкам, хотя они не делятся на сенсорные и моторные, как у позвоночных.

Пиявка обладает большинством тех свойств, которые делают нервную систему беспозвоночных столь привлекательной для нейробиологических исследований. Толщина ганглия меньше 1 мм, и он прозрачен, так что во время опыта удается наблюдать его клетки под микроскопом. Можно производить внутриклеточное отведение и стимуляцию на интактном животном или на изолированном ганглии. Каждый ганглий содержит около 350 клеток. Под микроскопом видны отдельные тела клеток, а многие из самых крупных можно идентифицировать

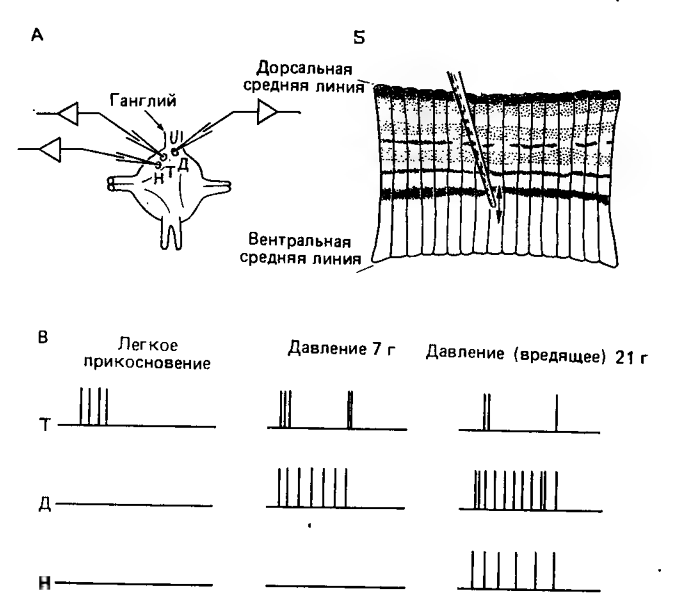


Рис. 13.1. Соматосенсорные нейроны пиявки. **А.** Одиночный сегментарный ганглий; показана локализация клеточных тел нейронов, реагирующих на вредоносное воздействие (Н), прикосновение (Т) и давление (Д). **Б.** Участок кожи, нервы которого связаны с ганглием; для стимуляции сенсорных окончаний прикосновением или давлением использован тонкий стержень. **В.** Характерные ответы клеток Т, Д и Н на стимулы разных типов и интенсивностей, приложенные к коже. (Kuffler, Nicholls, 1976, с изменениями.)

по их характерным размерам, форме и положению в ганглии (рис. 13.1А). Используя такой препарат, Дж. Николс (G. Nicholls) с сотрудниками в Гарварде и Станфорде смогли исследовать многие физиологические свойства, присущие нервной сигнализации, например корреляцию между распределением ветвей нейронов и синаптическими свойствами, влияние длительной активности на ионную проводимость и электрогенные мембранные насосы, роль нейроглиальных клеток во время нервной активности. Эти данные вместе с результатами, полученными на других беспозвоночных, способствовали все растущему синтезу представлений о клеточной биологии нейрона, как об этом сказано в части II. Здесь же мы намереваемся сосредоточиться на исследованиях свойств сенсорных нейронов.

В отличие от позвоночных, у которых тела первичных сенсорных клеток лежат в периферических (заднекорешковых) ганглиях, у большинства беспозвоночных (включая пиявку) они находятся в главных сегментарных ганглиях (эквиваленте спинного мозга позвоночных). Тестируя кожу естественными стимулами разного типа и одновременно регистрируя отведения от клеток ганглиев, удалось идентифицировать специальные клетки для трех кожных сенсорных модальностей: прикосновения, давления и вредоносных воздействий. Результаты этих опытов суммированы на рис. 13.1В. *Тактильные* клетки (Т) чрезвычайно чувствительны (обладают *низким порогом*) к легкому прикосновению, будь то стимуляция тонким стержнем, например волосом, или же круговым током жидкости, омывающей препарат. Реакция на простой длительный стимул состоит из короткого залпа импульсов; иными словами, это *быстро адаптирующаяся реакция*. Длительный разряд можно поддерживать стимулом, непрерывно движущимся в рецептивном поле.

При более сильном длительном стимуле, таком как вдавливание кожи (7 г на рис. 13.1В), клетка Т разряжается быстрее и может также возникнуть off-разряд, т. е. разряд, вызванный прекращением стимуляции. В дополнение начинает отвечать клетка *давления* (Д); поэтому мы говорим, что у нее порог раздражения *выше*, чем у клетки Т. У пиявки клетка Т выдает длительный медленно адаптирующийся разряд, *меняющий свою частоту* по мере усиления стимуляции (см. «Давление 21 г» на рис. 13.1В). При самой интенсивной стимуляции начинает отвечать клетка третьего типа. Лучше всего она отвечает на вредящие стимулы, например на раздавливание или удары чем-либо острым, повреждающие ткань; поэтому такая клетка (Н) называется ноцицептором (воспринимающей вредоносные стимулы).

Можно видеть, что в этих ответах проявляются многие основные свойства рецепторов, рассмотренные в гл. 11. Особенно интересно, что три модальности (прикосновение, давление и ноцицепция) очень близки к соматосенсорным модальностям у позвоночных. Сенсорная клетка каждого типа образует особые связи с мотонейронами, устанавливая пути для рефлексов, которые будут рассмотрены в главе 20.

Рецепторы членистоногих

Значение покровов тела прекрасно видно у насекомых, как об этом говорит следующее высказывание Д. Смита (D. Smith):

> «Развитие кутикулы, препятствующей высыханию, и приобретение системы трахей для дыхания атмосферным кислородом открыли насекомым доступ в наземную среду, и эту эволюционную возможность они полностью использовали».

Главным биохимическим компонентом кутикулы насекомых (и других членистоногих) является *хитин*. Это полисахарид, содержащий ацетилглюкозаминовые радикалы, которые связа-

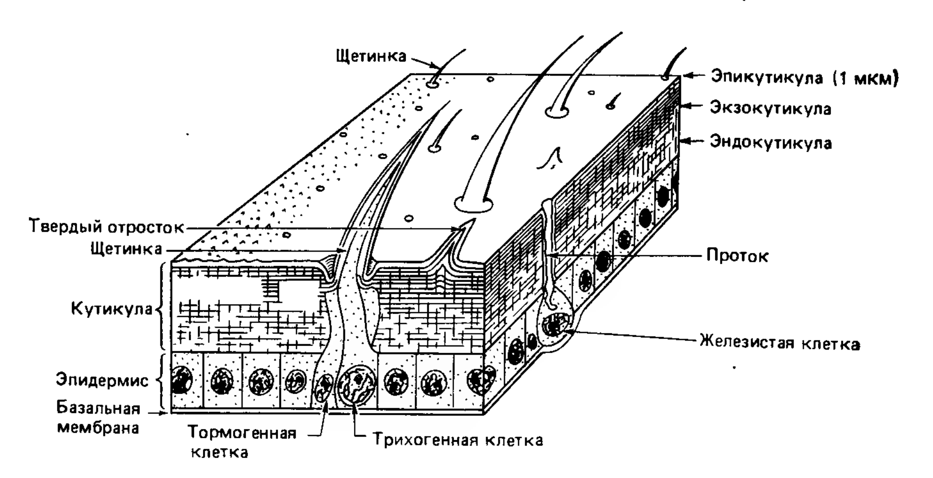


Рис. 13.2. Схема наружного покрова насекомого; показан наиболее распространенный тип сенсорного волоска (щетинки). (Richards, in: Barrington, 1979.)

ны друг с другом и образуют длинные неветвящиеся молекулы с высокой молекулярной массой. Многие структурные свойства хитина такие же, как у целлюлозы. Хотя хитин обнаружен в покровах многих животных, его нет в кутикуле кольчатых червей; очевидно, он представляет собой значительный шаг вперед в эволюции ветви кольчатые черви — членистоногие. Его нет также в ветви вторичноротых животных, ведущей от иглокожих к хордовым. Таким образом, хитин служит важной биохимической меткой при изучении эволюции.

Хитин связан с белком и липидами, образуя *эндокутикулу* (рис. 13.2). У большинства насекомых белковый компонент жесткий и придает необходимую твердость экзоскелету. Как было сказано выше, это требует соответствующих приспособлений сенсорных рецепторов, чтобы они могли обнаруживать механические и другие стимулы через твердую наружную оболочку. Самым простым и наиболее распространенным приспособлением для этого служит сенсорный волосок (*sensillum trichodeum*). Мы проследили его развитие в главе 11. Тактильный волосок представляет собой упрощенный вариант сенсорных волосков, которые мы изучали во вкусовой и обонятельной системах насекомых (гл. 12). Как видно на рис. 13.2, каждая механорецептивная сенсилла состоит из волоска (щетинки), вставленного в гибкое гнездо (ямку). Вся сенсилла состоит из четырех клеток. Трихогенная клетка выделяет вещество, формирующее волосок при его развитии. Тормогенная клетка образует ямку. Одиночная сенсорная клетка иннервирует сенсиллу; ее дистальные окончания соприкасаются с сочленением

между основанием волоска и его ямкой. Четвертая клетка охватывает первые три.

Сенсорные волоски широко рассеяны на поверхности тела. Любая сила, смещающая волосок, — *прикосновение, движение воздуха* или *изменение давления* — стимулирует сенсорную клетку. Сенсорные клетки в кутикуле поверхности тела посылают волокна к соответствующему сегментарному ганглию нервной цепочки. Дальнейшие сенсорные связи еще не изучены.

Напомним, что в каждом сенсорном волоске вкусовой сенсиллы насекомого одной из пяти сенсорных клеток является механорецептор. На антеннах насекомого среди обонятельных клеток тоже имеются механорецепторные клетки и волоски. Эти клетки посылают аксоны вместе с другими сенсорными аксонами к клубочкам антеннальной доли. Таким образом, клубочки могут служить релейными станциями более чем для одной сенсорной модальности (см. рис. 12.10). Пришедшие в антеннальную долю механорецепторные сигналы направляются к моторным центрам для осуществления прямых двигательных рефлексов или же к таким высшим интегративным центрам, как грибовидные тела (см. гл. 12 и 25). К сожалению, об этих центральных сетях соматосенсорной системы насекомых еще мало что известно.

Позвоночные

В отличие от беспозвоночных позвоночные животные лишены кутикулы и в большинстве своем не линяют, но в остальном покров тела у них такой же — в том смысле, что он может содержать разнообразные структуры и выполнять множество разных функций. К структурным приспособлениям относится уплотнение поверхности, формирующее чешую у рыб или пластинки панциря у черепах. Покров образует также добавочные структуры — перья у птиц и волосы у млекопитающих, которые играют решающую роль в двигательной активности или в способности противостоять экстремальным условиям климата. Существуют также специальные приспособления, например копыта и когти, для некоторых способов передвижения или манипуляции.

Многие органы чувств поразительно приспособлены к этим специализированным покровным образованиям, но здесь мы займемся рецепцией стимулов на всей поверхности тела. Наиболее полные сведения об общей соматосенсорной системе у позвоночных получены на млекопитающих, многие — на приматах и человеке. Отчасти это объясняется тем, что кожа млекопитающих представляет собой в общем сравнительно неспециализированный покров. Она мягкая, и поэтому ее легко

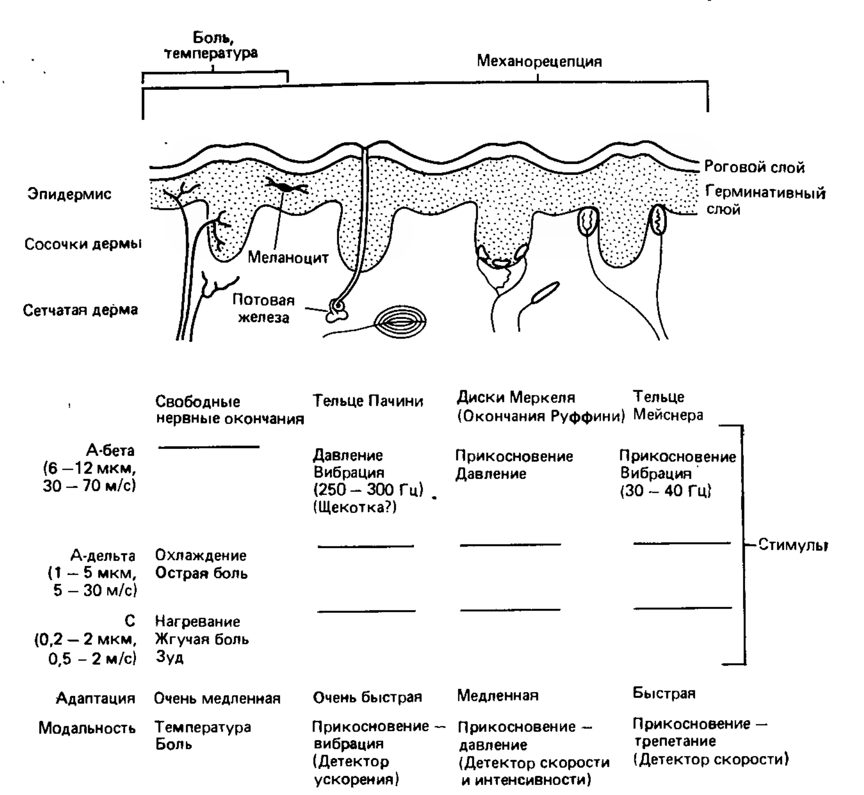


Рис. 13.3. Голая (лишенная волос) кожа человека.

разрезáть и экспериментировать на ней. Важным преимуществом является то, что у человека можно избирательно стимулировать разные рецепторы и тестировать возникающее при этом сенсорное восприятие. Поэтому мы сосредоточимся на коже млекопитающих вообще и на специальных свойствах человеческой кожи там, где есть сведения о них.

Даже если не касаться специальных приспособлений, кожа человека представляет собой сложную и удивительную структуру. Как все мы знаем, кожа делится на два основных типа. Кожа первого типа, покрывающая наши ладони и кончики пальцев, называется *голой*, т. е. лишенной волос. Кожа второго типа, покрывающая почти все остальное тело, называется *волосистой*. Разумеется, у людей волосяной покров широко варьирует по обилию и по характеру — от легкого пушка до жестких волос, что, однако, не мешает относить кожу к одному из двух общих типов.

Структуры, заключенные в голой и волосистой коже, показаны на рис. 13.3 и 13.4. Во-первых, мы видим, что кожа обоих

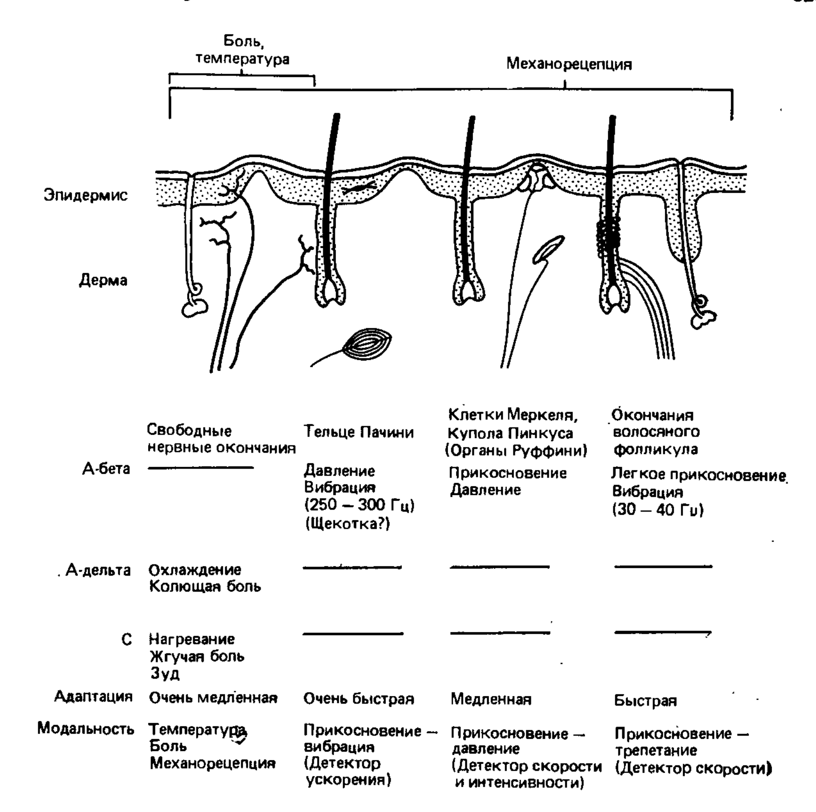


Рис. 13.4. Волосистая кожа человека.

типов разделена на два главных слоя — *эпидермис* и *дерму*. Эпидермис является истинной наружной кожей; он происходит из эктодермального зародышевого слоя эмбриона. Эпидермис образует также разные специализированные структуры (волосы, перья, когти и железы), которые особенно развиты у высших позвоночных. Эпидермис состоит из *герминативного* (зародышевого) *слоя*, где непрерывно происходят митозы и миграция клеток к поверхности. В ходе этой миграции клетки претерпевают дегенеративные изменения и, наконец, образуют на поверхности слой мертвых, уплощенных клеток — *роговой слой*. Он богат *кератином*, очень стойким волокнистым белком, устойчивым к воде, большинству химических веществ и ферментативному перевариванию. Для позвоночных кератин — то же, что хитин для беспозвоночных. В эпидермисе заключены также *меланоциты*, содержащие меланин, который образуется в результате метаболизма тирозина. Меланин создает пигмен-

тацию кожи и защищает ее и более глубокие слои от ультрафиолетовых лучей.

Под эпидермисом лежит *дерма*. Она происходит из мезодермы и присоединяется к эпидермису в процессе эмбрионального развития. Это тот слой, который образует толстые, твердые чешуи, столь характерные для таких низших позвоночных, как рыбы. Только у высших позвоночных дерма образовала мягкую, гибкую структуру благодаря *соединительной ткани* — толстому слою из тесно переплетенных волокон. Этот слой богат коллагеновыми волокнами, содержит также эластические волокна, а в более глубоких участках — жировые клетки. Эти компоненты не только допускают свободу движений, характерную для млекопитающих, но и важны для других функций — защиты, термоизоляции и регуляции температуры тела.

Сенсорные рецепторы

Теперь пришло время назвать сенсорные элементы кожи. Если излагать историю вкратце, то эта работа началась с самых первых микроскопических исследований кожи в середине XIX века. Приблизительно к 1900 г. были выявлены многие специфические мелкие концевые органы, каждый из которых связан с сенсорным нервным волокном. Физиологов того времени больше всего интересовали корреляции между тем или иным концевым органом и специфическим ощущением. С этой целью кожу стимулировали очень тонкими стерженьками: тонким волоском или щетинкой, иголкой, нагретой или охлажденной тонкой проволочкой. Полученные результаты, по-видимому, показали, что чувствительность распределена по всей поверхности кожи неодинаково; существует мозаика «чувствительных точек». Были найдены «точки прикосновения», «тепловые точки», «болевые точки» и т. д. Кроме того, отдельная точка, по-видимому, чувствительна только к одной модальности. Эти данные говорили о том, что чувствительная точка содержит специфический сенсорный орган для такой модальности. Был предложен ряд корреляций между сенсорной модальностью и сенсорным концевым органом; например, свободные нервные окончаиия чувствительны к боли, тельца Руффини — к теплу, концевые колбы Краузе — к холоду, тельца Пачини — к давлению, тельца Мейснера и окончания в волосяных фолликулах — к прикосновению. Такие корреляции представлялись логичным выражением доктрины специфических нервных энергий, выдвинутой в 30-х годах прошлого века Мюллером, о чем было сказано в главе 11.

Наши современные корреляции отличаются в некоторых

деталях и не так строги, как это казалось раньше. Тем не менее представление о том, что нервные окончания, в особенности специализированные концевые органы, обладают *предпочтительной* чувствительностью к определенным типам стимулов, общепринято и послужит полезной основой для начала нашего изучения. Поэтому попытаемся рассмотреть каждый из главных типов сенсорных окончаний. Начнем со свободных нервных окончаний и перейдем к более дифференцированным органам. Хотя такой порядок будет обратным тому, в каком их обычно описывают, он больше соответствует эволюционному развитию от простого к сложному и естественным путем ведет к описанию центральных проводящих путей.

Свободные нервные окончания. Самым простым типом сенсорного рецептора в коже является свободное нервное окончание. Оно представляет собой именно то, о чем говорит его название; нервное волокно ветвится и образует голые немиелинизированные окончания в дерме и в глубоких слоях эпидермиса. В голой и волосистой коже они оканчиваются одинаково, как видно на рис. 13.3 и 13.4.

Свободные нервные окончания отвечают на механические стимулы, нагревание, охлаждение или ноцицептивные стимулы. Некоторые из них отвечают только на одну модальность, другие — на две или три; последние называются *полимодальными* рецепторами. Окончания образованы тонкими волокнами — аксонами с тонким слоем миелина *(А-дельта-волокна)* или немиелинизированными аксонами (С-волокна). Ощущения, возникающие при стимуляции волокон этих двух типов, различны. Если мы дотронемся до горячей плиты, то немедленно возникающая острая боль создается А-дельта волокнами; возникающее вслед за этим непрерывное ощущение жжения создается С-волокнами. На рис. 13.5 показана корреляция между разрядами болевого волокна и восприятием боли.

Температурная рецепция у приматов также распределяется между различными волокнами: *охлаждение* ощущается главным образом через А-дельта-волокна, а *нагревание* — через С-волокна. Принадлежность рецепторов к холодовым и тепловым определяется в действительности тем, что пики их чувствительности приходятся соответственно на более низкую и более высокую температуру, чем температура тела. Как видно из рис. 13.6, каждый рецептор может разряжаться быстрее или медленнее при повышении или понижении температуры в зависимости от того, на каком участке температурной шкалы происходит изменение. Вероятно, перекрывающиеся диапазоны чувствительности тепловых и холодовых рецепторов составляют часть механизма, позволяющего лучше различать малые изменения температуры близ температуры тела; в этих пределах уси-

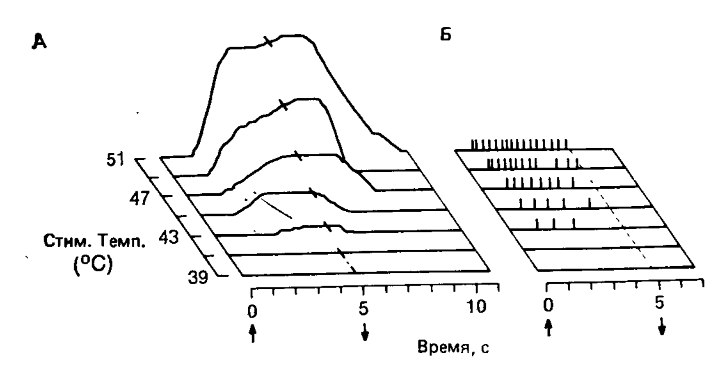


Рис. 13.5. Оценка человеком силы боли (А) и вызванная активность в ноцицептивном волокне обезьяны (Б) при тепловом воздействии на кожу. А. Интенсивность боли, оцениваемая испытуемым при тепловой стимуляции от 39 до 51 °С, наносимой ступенями по 2 °С на ладонную поверхность предплечья. Каждая горизонтальная линия представляет время, в течение которого длится одно испытание. Исходная температура равна 38 °С. Начало и конец стимуляции обозначены стрелками. Вертикальная ось — интенсивность боли, оцениваемая непрерывно в течение испытания. В этом случае порог был равен 43 °С — минимальная температура, вызывавшая ощущение боли. Б. Ответы С-волокна — механо-теплового ноцицептора — на те же самые тепловые стимулы, наносимые на покрытую шерстью кожу наркотизированной обезьяны. Каждая вертикальная черточка соответствует одиночному нервному импульсу. Порог ответа в этом случае был равен 43 °С — минимальная температура стимула, вызывавшая ответ. (LaMotte., 1982.)

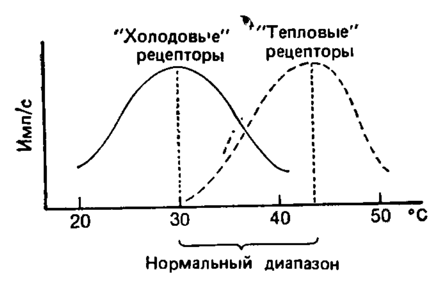


Рис. 13.6. График зависимости частоты импульсации «холодовых» и «тепловых» рецепторов от прилагаемой температуры. (Kenshalo, 1976, in: Schmidt et al., 1978, с изменениями.)

ление ответа в рецепторе одного типа сопровождается снижением ответа в рецепторе второго типа.

При очень высоких температурах многие терморецепторы сигнализируют также острую боль. Некоторые С-волокна реагируют на выход таких веществ, как брадикинин, из капиллярного кровотока и создают ощущение *зуда*. Это можно считать частью общей химической чувствительности. Некоторые волокна реагируют на разного рода механическую стимуляцию; среди них А-дельта-волокна вызывают ощущение щекотки. Таким образом, свободные нервные окончания служат для весьма разнообразной полимодальной рецепции. Все эти волокна адаптируются медленно; они продолжают разряжаться все

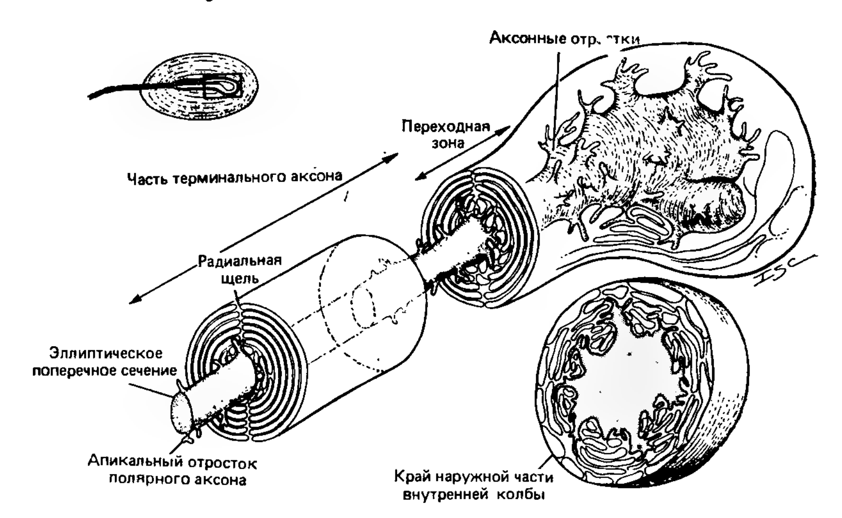


Рис. 13.7. Схематическое изображение тельца Пачини. (Spencer, Schaumberg, in: Dykes, 1977.)

время, пока действует стимул. Это представляется свойством, нужным для сигнализации тех сравнительно медленных изменений, которые происходят в таких модальностях, как болевая и температурная чувствительность, и для сигнализации организму о необходимости удалить вредоносный стимул или приспособиться к окружающей температуре.

Тельца Пачини. Все другие рецепторы в коже связаны со специальными концевыми органами, и все они являются окончаниями миелинизированных волокон средней величины типа А-бета (диаметром 6—12 мкм). Безразлично, в какой последовательности мы будем знакомиться с ними. Для удобства начнем с тельца Пачини, одного из самых крупных концевых органов, лежащего в самых глубоких слоях дермы. Собственно говоря, тельца Пачини широко распространены: они имеются также в соединительной ткани мышц, в надкостнице, в брыжейке. Сравнительно легко изолировать одиночные тельца из брыжейки, и многое, что мы знаем о тельцах Пачини, да и о ряде основных свойств рецепторов вообще, получено в таких исследованиях.

Тельце Пачини состоит, подобно луковице, из концентрических слоев клеточных оболочек, чередующихся с пространствами, наполненными жидкостью. На рис. 13.7 представлена картина, полученная на основании электронно-микроскопических данных. Во внутренней колбе лежит голое окончание нервного волокна с множеством похожих на филоподии коротких отростков, отходящих от его шарообразной терминали.

Все это окружает внутреннюю колбу из незамкнутых оболочек отростков клеток и из коллагеновых волокон. Большую часть тельца составляют наружные замкнутые пластинки (ламеллы).

Физиологически тельце Пачини изучают путем нажима на него определенным стерженьком с одновременным отведением ответа от нерва там, где он выходит из тельца. Избирательно блокируя импульсную активность такими агентами, как местноанестезирующие вещества или тетродотоксин, можно регистрировать рецепторный потенциал при его переходе на нервное волокно. Как показано на рис. 13.8А, ответ рецептора принимает форму очень короткой волны потенциала в начале давления и такой же короткой волны при его конце. Во время стационарного плато применяемого стимула ответ отсутствует. Следовательно, это чрезвычайно быстро адаптирующийся рецепторный ответ. Каждая волна порождает в нервном волокне один импульс.

Как возникает ответ такого типа? В. Левенстейну (W. Loewenstein) с сотрудниками, работавшим тогда в Колумбийском университете, удалось очень осторожно снять с препарата изолированного тельца Пачини его подобные луковичной кожице пластинки, что позволило прилагать стимул непосредственно к голому нервному окончанию. При этом рецепторный потенциал, вызываемый одиночным сдвигом механического стимулятора, представлял собой медленно адаптирующийся ответ (рис. 13.8Б). Это означало, что пластинки действуют как фильтр, поглощая медленные изменения давления и пропуская к нервному окончанию быстрые изменения. Интересно, что на первом перехвате Ранвье нервное волокно еще отвечает одиночным импульсом, несмотря на длящийся рецепторный потенциал — очень хорошее согласование свойств рецептора и нерва.

Таким образом, тельце Пачини специализировано для сигнализации быстрых изменений *прикосновения — давления;* вероятно, именно поэтому наше ощущение от продолжительного давления на кожу быстро угасает. Этот орган хорошо приспособлен для сигнализации о быстрых вибрационных стимулах; как показано на рис. 13.8В, его максимальная чувствительность лежит в пределах 200—300 Гц. Такая форма стимуляции может иметь значение для тактильного восприятия предметов и их фактуры. Обратите внимание на чрезвычайно высокую чувствительность тельца Пачини: смещения его поверхности меньше чем на 1 мкм достаточно, чтобы вызвать пороговое ощущение. Ранее, в главе 11, была рассмотрена молекулярная природа механизма преобразования в мембране.

Поверхностные концевые органы. Большая часть других концевых органов расположена в коже поверхностно, близ соединения дермы с эпидермисом. Они специализированы на чув-

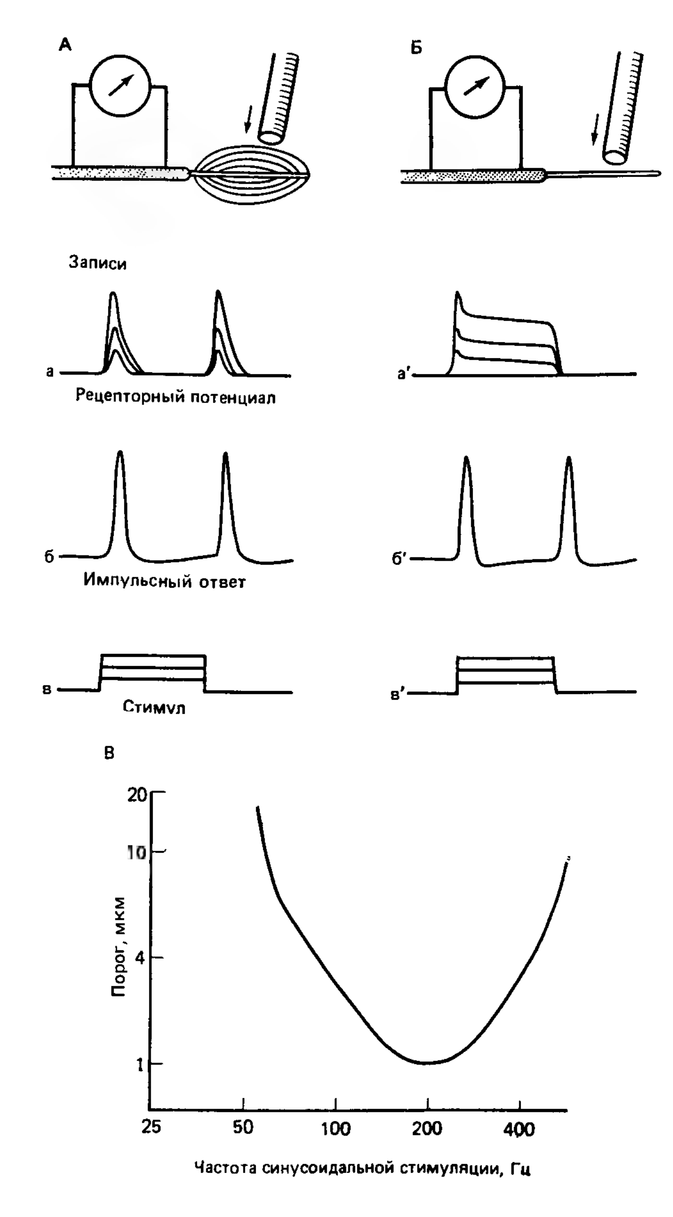


Рис. 13.8. Экспериментальный анализ преобразования в тельце Пачини. А. На схеме изображены стерженек для стимуляции интактного тельца и отведение активности от нерва. Внизу — регистрация рецепторного потенциала и импульсации. Б. Повторение опыта после удаления пластинок. В. Чувствительность тельца Пачини к вибрационной стимуляции при разной частоте. (А, Б — Loewenstein, 1971; В — Schmidt, 1978, с изменениями.)

ствительности к разным свойствам тактильных стимулов. Один их тип можно определить как *медленно адаптирующийся*. В голой коже это *диски Меркеля,* лежащие на глубинной границе сосочков дермы. Считается, что эти рецепторы сигнализируют статическую интенсивность прикосновения и давления. В волосистой коже имеются сходные структуры, *клетки Меркеля,* которые группируются в приподнятых участках кожи, называемых *куполами Пинкуса.* В толще дермы заложены *органы Руффини.* Точные функции этих рецепторов еще неизвестны.

Второй тип поверхностных концевых органов можно отнести к *умеренно быстро адаптирующимся.* В голой коже они представлены *тельцами Мейснера.* Как показано на рис. 13.3, эти тельца укрыты в основании дермальных сосочков. Они чувствительны к легкому прикосновению и к вибрации в пределах 30—40 Гц. В волосистой коже *стержни волос* и *волосяные фолликулы* окружены окончаниями 5—10 сенсорных нервных волокон. Электронная микроскопия показывает, что эти нервные волокна теряют шванновскую оболочку близ своих окончаний и внедряются в базальную пластинку волосяного стержня. Окончания реагируют на малейшие отклонения волоса. Они обладают самым низким порогом при ответах на вибрацию частотой 30—40 Гц.

Все поверхностные сенсорные органы иннервируются средними или крупными миелинизированными волокнами группы А-бета (диаметром 5—12 мкм). В следующей главе (см. гл. 14) мы сравним эти и другие соматосенсорные афференты (А-дельта и С) с другими типами сенсорных волокон, идущих от мышц.

Эта группа рецепторов придает коже способность реагировать на *легкое прикосновение* и осуществлять *тактильное различение.* Суть первого стимула видна из его названия; это, например, легкое поглаживание поверхности кожи или волосков на ней. Тактильное различение бывает или пространственное, или временно́е. *Пространственное тактильное различение* обычно измеряется способностью к *различению двух точек.* Как показано на рис. 13.9А, минимальное воспринимаемое расстояние между двумя точками широко варьирует от приблизительно 2 мм на кончиках пальцев до 30 мм на руке и до 70 мм на спине. Эти цифры коррелируют с размерами рецептивных полей для одиночных афферентных волокон, иннервирующих эти области (рис. 13.10). Они коррелируют также с размерами представительств этих областей в коре большого мозга (см. ниже). Различение двух точек служит стандартным тестом, применяемым невропатологами при диагностике инсультов и других повреждений мозга.

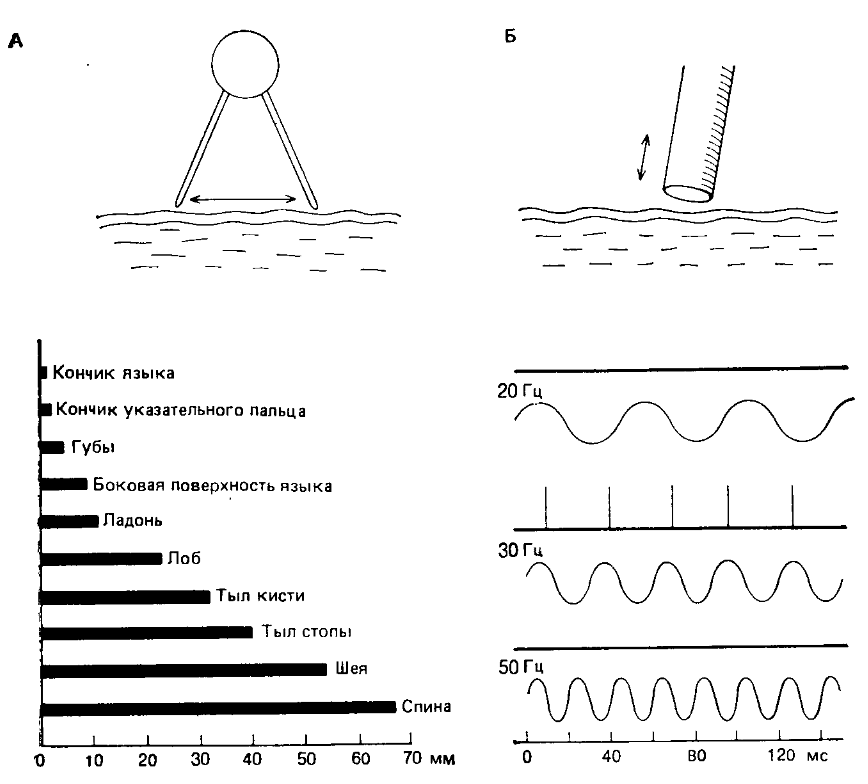


Рис. 13.9. Тактильное различение у человека. **А.** Пространственное различение (двух точек): разная способность раздельно воспринимать стимуляцию двух точек при тестировании на разных участках тела (Schmidt, 1978). **Б.** Временно́е различение: ответы нервного волокна, идущего от тельца Мейснера, на вибрацию разной частоты. Обратите внимание на вовлечение активности в ритм стимуляции при частоте около 30 Гц.

Временно́е тактильное различение — это способность воспринимать вибрационные стимулы. Вибрирующий стерженек служит весьма эффективным стимулом для телец Мейснера при частоте вибрации от 30 до 50 Гц (рис. 13.9Б). В обычной жизни такого рода рецепторы, вероятно, чаще всего активируются движением наших пальцев по шероховатой или неправильной поверхности предметов. Если две точки отстоят одна от другой на 2 мм, а наш палец движется по ним со скоростью 80 мм/с, то вторая точка будет возбуждать определенное место на рецепторе с частотой 40 в 1 с, т. е. как раз так, как требуется для тельца Мейснера. Хотя для изучения рецепторных ответов или ощущений физиологи и невропатологи стараются наносить стимул на один участок, при естественном поведении наши пальцы и кисть, чтобы вызвать сенсорные восприятия, дей-

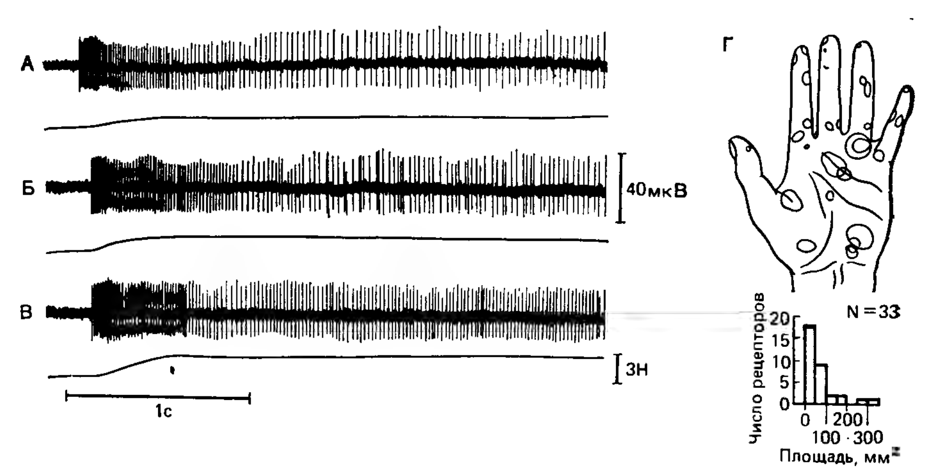


Рис. 13.10. Сенсорные ответы в локтевом нерве человека, вызванные тактильной стимуляцией кисти. А—В. Импульсные разряды, отведенные микроэлектродом от одиночного сенсорного волокна у бодрствующего испытуемого, при стимуляции возрастающей интенсивности. Г. Рецепторные поля одиночных волокон, иннервирующих кисть. (Knibestol, Vallbo, 1970, in: Mountcastle, 1980.)

ствуют активно, двигаясь по поверхностям и исследуя их. Это называется *активным прикосновением*. Таким образом, тактильная чувствительность в дистальных частях конечностей служит ярким примером тесной взаимосвязи между сенсорной и моторной системами.

Спинномозговые сети

Преобразованную рецепторами информацию сенсорные нервы передают импульсным кодом в спинной мозг. Здесь информация имеет два назначения. Во-первых, она участвует в местных рефлексах на уровне *спинного мозга*. В этом отношении особенно важное значение имеют сети, которые служат для отдергивания конечности от болевого стимула — так называемый *сгибательный рефлекс*. Эти сети будут рассмотрены в главе 20. Для своего второго назначения информация поступает *в восходящие пути*, которые передают ее к высшим мозговым центрам.

Сети внутри сегментов спинного мозга очень сложны, и мы только начинаем понимать принципы их организации благодаря недавним исследованиям ультраструктуры, нейрохимии и внутриклеточным методам окрашивания и регистрации. Некоторые из этих основных аспектов организации суммированы на рис. 13.11. Сенсорные волокна оканчиваются в заднем роге — сенсорной области спинного мозга (вспомните гл. 3).

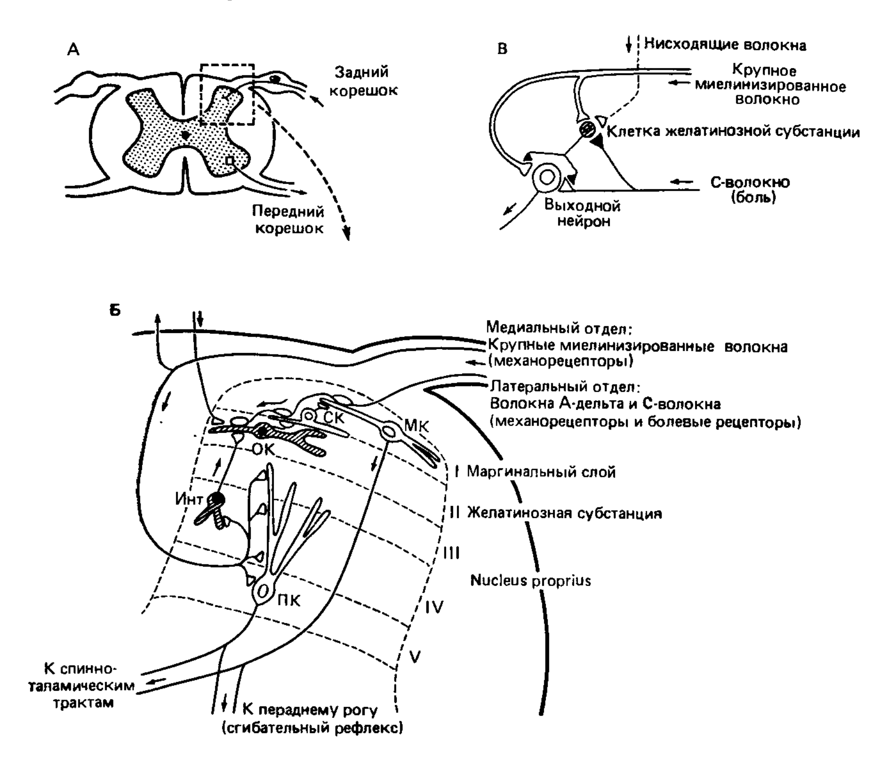


Рис. 13.11. Соматосенсорные сети в спинном мозгу млекопитающих. А. Схема поперечного сечения спинного мозга. Б. Некоторые из главных типов нейронов и синаптических связей, обнаруженных в заднем роге. I—V — пластинки заднего рога; МК — маргинальная клетка; СК — стебельчатая клетка; ОК — клетка островка; Инт — интернейрон; ПК — проекционная клетка. Крупные миелинизированные волокна считаются глутаминэргическими; болевые волокна содержат вещество Р, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид или, возможно, холецистокинин; нисходящие волокна содержат норадреналин или серотонин. (Эти сведения частично получены при обсуждении с К. ЛаМоттом [C. LaMotte].) В. Упрощенная схема «теории воротного контроля» Мельзака и Уолла (Melzack, Wall, 1965). Предполагаемые возбуждающие окончания показаны светлыми профилями, тормозные — черными.

Задний рог состоит из слоев (I—V), как видно на рисунке. Тонкие немиелинизированные волокна (С-волокна) оканчиваются преимущественно в поверхностных слоях (желатинозная субстанция) заднего рога. А-дельта-волокна кончаются в самом поверхностном слое, называемом *краевой зоной*. Крупные миелинизированные волокна (А-бета) охватывают задний рог, отдавая коллатерали, которые идут вверх в задних столбах, а затем оканчиваются в виде лазящих волокон на дендритах клеток в слоях III и IV.

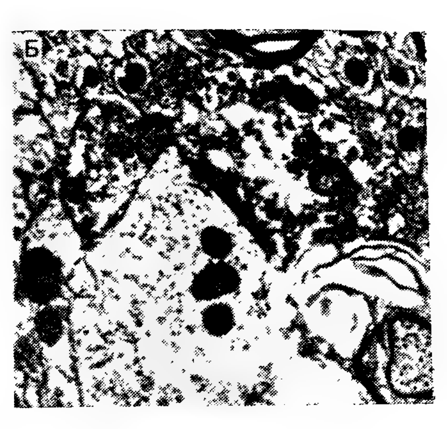
Сенсорным волокнам каждого типа, по-видимому, соответствуют свои специфические типы нейронов, с которыми эти волокна образуют связи, как видно на рис. 13.11Б. На некоторых нейронах конвергируют также несколько типов волокон. Как полагают, эта конвергенция лежит в основе взаимодействий между разными модальностями на спинальном уровне.

Самое интересное из этих взаимодействий и очень важное в применении к человеку происходит между тактильными ощущениями и болью. Хорошо известно, что боль часто можно успокоить легкой стимуляцией кожи вокруг больного места, например легким поглаживанием, массажем или щекоткой. Отсюда, по-видимому, следует, что тактильный проводящий путь может оказывать тормозное действие на путь, проводящий боль.

В своей знаменитой теории, опубликованной в 1965 г., Мелзак (Melzack) и П. Уолл (P. Wall) из Массачусетского технологического института предположили существование специфической сети в заднем роге, производящей это действие. Как показано на рис. 13.11В, они прежде всего экспериментально установили, что болевые волокна возбуждают релейные клетки. Кроме того, они постулировали, что болевые волокна тормозят в желатинозной субстанции нейрон, который в норме тормозит окончания болевых волокон на релейных клетках. Таким образом, чем активнее болевые волокна, тем выше возбудимость релейных клеток; такое действие положительной обратной связи, возможно, лежит в основе мощного характера болевых ощущений. При стимуляции крупных механорецептивных тактильных волокон они возбуждают релейные клетки, но также *возбуждают* интернейроны, вызывая *усиление* пресинаптического торможения. Оно не только делает кратким возбудительный эффект данного тактильного притока, но и вообще подавляет передачу болевых сигналов. Таким образом, передача через задний рог зависит от активности его интернейронов, которая слагается из их собственной активности покоя, приходящей тактильной и болевой активности и контроля по нисходящим волокнам от головного мозга. Тем самым интернейроны могут действовать как «включатели» или «ворота», усиливающие или угнетающие передачу боли, из-за чего эта теория была названа *теорией воротного контроля боли.*

Она оказала живительное действие на всю область исследования боли. Некоторые ее пункты представляются сомнительными (например, наличие как возбуждающих, так и тормозных окончаний одного и того же С-волокна). Некоторые части теории были видоизменены или дополнены; фактически новая информация накапливается так быстро, что теперешнее состояние теории не совсем ясно; несомненно, в некоторых дета-





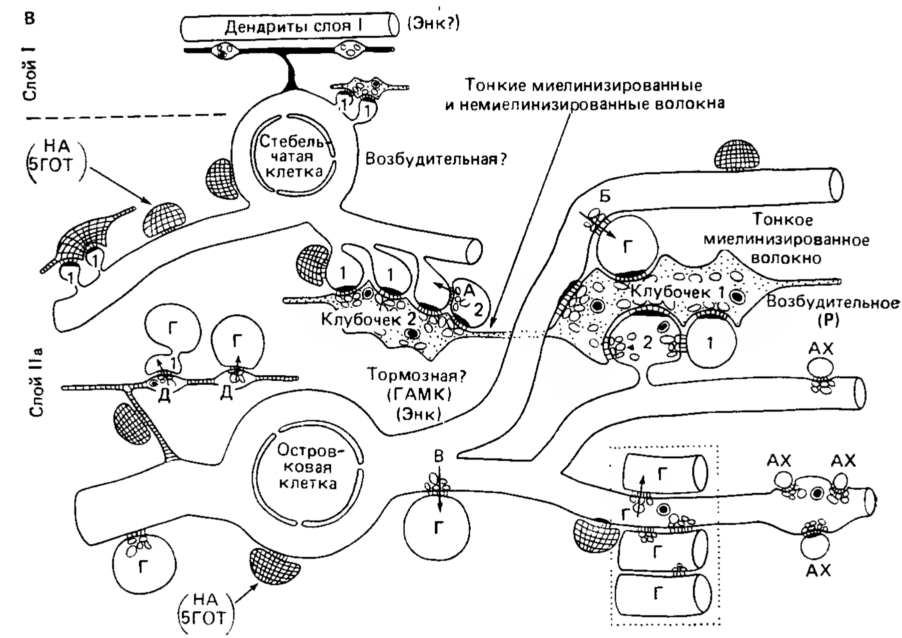


Рис. 13.12. **А.** Локализация вещества Р иммуноцитохимическим методом в синаптическом окончании заднего рога спинного мозга обезьяны. **Б.** Локализация Met-энкефалина в синаптических окончаниях заднего рога обезьяны (фотографии любезно предоставили N. Lanerolle и С. LaMotte). **В.** Синаптическая организация маргинальных слоев в заднем роге у кошки. Обратите внимание на сложное расположение синапсов — на реципрокные синапсы (клубочек) и последовательные синапсы (Г—Г) внизу справа. (Gobel et al., 1981.)

лях она неправильна. Но идея о специфической нейронной сети для механизмов боли явилась значительным шагом вперед и продолжает быть стимулом для многих работ по нейронным механизмам в заднем роге и его эквиваленте — каудальном ядре тройничного нерва в стволе мозга.

Особенно плодотворны два направления исследований — поиски медиаторов и картирование синаптических связей. Последние результаты, полученные в этих областях, показаны на рис. 13.12. Такие исследования позволили считать, что вещество Р служит одним из медиаторов в окончаниях сенсорных волокон, что Met-энкефалины и опиатные рецепторы локализуются в поверхностных слоях заднего рога (рис. 13.12А,Б) и что нисходящие норадренэргические волокна управляют нейронами заднего рога. Другие работы также начинают распутывать сложный клубок связей на синаптическом уровне (рис. 13.12В). Скоро эти исследования должны привести к более точной картине сетей, передающих боль.

Восходящие пути

Сенсорная информация доходит до остального мозга двумя главными путями. Поскольку они идут от низших центров к высшим, их называют восходящими путями. Филогенетически самый древний из них состоит из волокон, которые идут от клеток задних рогов, пересекают среднюю линию и образуют тракт в передне-боковой части белого вещества спинного мозга. Эти волокна идут по всему спинному мозгу и стволу головного мозга и оканчиваются в таламусе (рис. 13.13); поэтому их называют *спиноталамическим трактом*. Они проводят главным образом *болевые* и *температурные* сигналы, но здесь же идут волокна, проводящие некоторую часть тактильных сигналов и информации о суставах. На своем пути в стволе мозга они отдают многочисленные коллатерали к ретикулярной формации. В свою очередь ретикулярные нейроны образуют систему полисинаптических восходящих связей, которая в конце концов тоже вступает в таламус. Эти нейроны составляют часть *восходящей ретикулярной системы*, которая связана с «пробуждением» и сознанием (см. гл. 26).

Филогенетически более новый восходящий путь состоит из коллатералей крупных миелинизированных сенсорных аксонов. Как видно на рис. 13.11 и 13.13, эти коллатерали собираются в задней, или дорсальной, части белого вещества спинного мозга, образуя *задние*, или *дорсальные, столбы*. В филогенезе эта система впервые выделяется как часть соматосенсорного пути у рептилий. Эти волокна доходят только до нижнего края ствола мозга, где они кончаются и образуют синапсы в *ядрах*

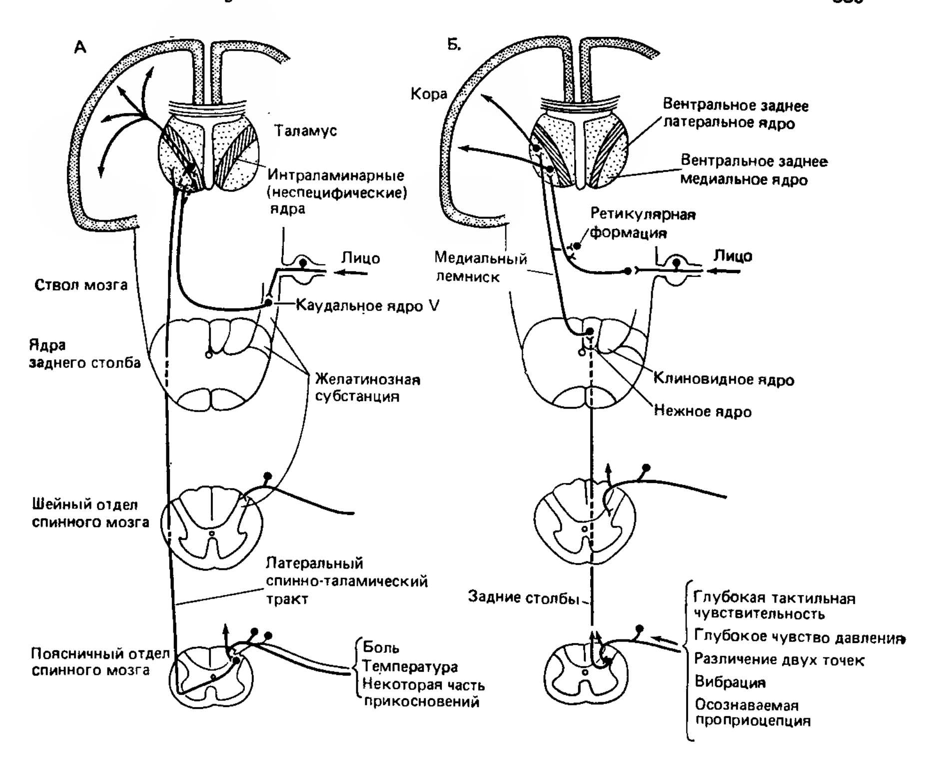


Рис. 13.13. Восходящие пути соматосенсорной **системы** (Carpenter, 1976, **с изменениями**; Brodal, 1981).

задних столбов. Отсюда волокна пересекают среднюю линию, образуют *медиальный лемниск* (петлю), поднимаются дальше и оканчиваются в таламусе. Весь этот путь часто называют *лемнисковой системой;* как можно было ожидать, она главным образом проводит самую точную и сложную информацию о прикосновении и давлении. Лемнисковые волокна отдают коллатерали к ретикулярной формации и таким образом тоже участвуют в механизмах «пробуждения».

Соматосенсорная кора

Восходящие волокна в соматосенсорных путях оканчиваются в таламусе и образуют там синапсы с релейными клетками, которые посылают волокна в кору большого мозга. Таким образом, таламус служит воротами в кору и выполняет эту функцию для всех путей, восходящих от спинного мозга и ствола мозга. Соматосенсорные волокна оканчиваются в группе клеток, называемых вентральным задним ядром (ventral posteroior, VP), лемнисковые и спиноталамические волокна —

в латеральной части таламуса, а волокна от тройничного ядра, переключающего сигналы, которые идут от кожи лица, — в медиальной части. У млекопитающих ниже приматов, например у кошки, всю эту группу клеток называют вентробазальным комплексом.

Многие исследования соматосенсорной коры посвящены трем главным вопросам. Во-первых, каково топографическое представительство поверхности тела? Во-вторых, сколько областей в соматосенсорной коре и насколько они специфичны? В-третьих, какова внутренняя организация корковой области, что представляют собой основные функциональные единицы? Эти вопросы имеют существенное значение также для других частей коры, с которыми мы будем знакомиться.

Топографическое представительство. В заднем вентральном ядре таламуса волокна расположены в геометрическом порядке, сохраняющем топографию поверхности тела. Такое расположение называется *соматотопией,* или *топографическим представительством;* поверхность тела как бы проецируется на ядро. Такое расположение в свою очередь сохраняется при проецировании релейных клеток на кору. Область, в которой заканчиваются эти волокна, составляет соматосенсорную кору. В ней сохраняются те же отношения, что на поверхности тела, но относительные размеры участков изменены. Это установил У. Пенфилд (W. Penfield) с сотрудниками в Монреале между тридцатыми и пятидесятыми годами нашего века при исследовании больных, которые подвергались нейрохирургическим операциям. Больные сообщали Пенфилду об ощущениях, которые он вызывал у них точечной электрической стимуляцией (чувство онемения, покалывания, давления), и об их месте на поверхности тела. Таким образом было создано хорошо известное изображение «гомункулюса», показанное на рис. 13.14, с его характерными искажениями, с особенно обширными участками для губ, лица и кистей рук. Полагают, что эта область коры варьирует соответственно остроте восприятия и что обширные области коры отражают высокую чувствительность и тонкое различение, возможные в этих частях тела (прямую меру этого дают величины различения двух точек, приведенные на рис. 13.10).

Заслуживают упоминания два особенно поразительных примера точности коркового представительства. У енота часть соматосенсорной коры, представляющая кисть передней лапы, сильно развита. Установлены пять отдельных небольших извилин (складок), по одной для каждого пальца, и еще пять для каждой подушечки на лапе. Полученные карты показаны на рис. 13.15. Считают, что это подробное представительство отражает тонкую тактильную чувствительность лапы енота. Та-

кая чувствительность проявляется как при пассивной стимуляции, так и при «активных прикосновениях» во время проворных движений кисти (см. гл. 23).

Второй пример — это лицевая область соматосенсорной коры грызунов. В этой области X. ван дер Лоос (H. van der Loos) и Т. Вулси (Th. Woolsey) обнаружили в 1969 г. правильную последовательность из пяти рядов клеточных групп с полой внутренней частью, очень похожих на скопления клеток, окружающих клубочки в обонятельной луковице. Они назвали каждое скопление «бочонком» и показали, что каждый бочонок является представительством одной из вибрисс («усов») на кончике морды животного (рис. 13.16). Если удалить вибриссу в начале жизни, то соответствующий бочонок исчезнет из ряда. При длительной стимуляции вибриссы можно продемонстрировать в соответствующем бочонке плотный очаг поглощения 2-дезоксиглюкозы. Волокна, иннервирующие вибриссу, настроены на несколько разных субмодальностей, которые передаются бочонку данной вибриссы. Таким образом, бочонок составляет *морфологическую,* а также *функциональную единицу,* в которой происходит *мультисенсорная интеграция.*

Области коры. Как вскоре было показано, описанные выше карты в общем виде верны для многих млекопитающих. Кроме того, эти работы выявили наличие второй, меньшей области, где представлена поверхность тела. Главную область назвали SI, а вторую — SII. С помощью имевшихся тогда методов было показано, что только SI получает афферентацию от таламуса. Поэтому возникло представление, что на корковом уровне происходит *последовательная переработка* информации; сначала действуют аналитические механизмы в первичной коре (SI), а затем — более интегративные механизмы во вторичной коре (SII). Конечный этап, как полагали, происходит в соседних участках, называемых *ассоциативной корой,* в которой, по-видимому, нет топографического представительства поверхности тела и поэтому в ней могут быть заложены синтетические механизмы, которые, видимо, необходимы для восприятия. Эта традиционная точка зрения представлена на рис. 13.17А.

Такая правильная последовательность не подтвердилась последними опытами. Было обнаружено не одно, а несколько подразделений таламуса, в которых переключается соматосенсорная информация, и от каждого из них идут свои особые пути к одной или нескольким соматосенсорным областям коры. Кроме того, при помощи более утонченных методик микроэлектродной регистрации нашли, что каждая область коры избирательна в отношении перерабатываемой в ней информации той или иной субмодальности. Эти новые данные суммированы на рис. 13.17Б.

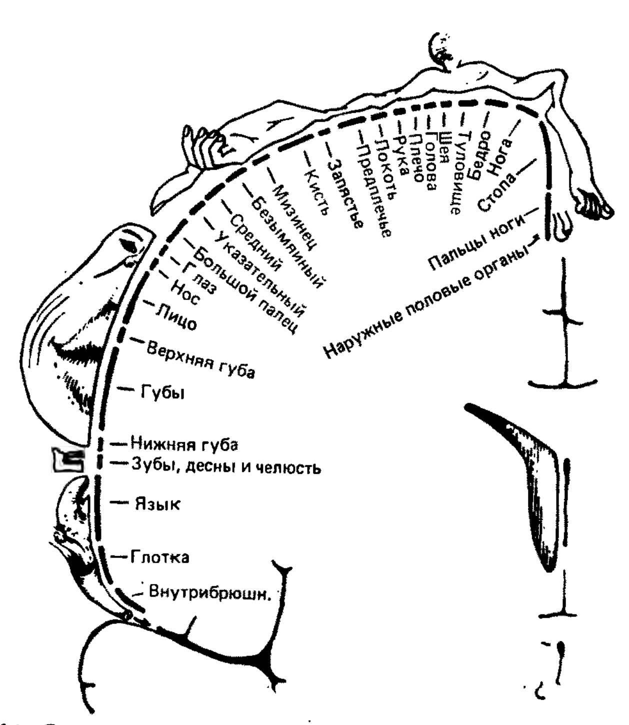


Рис. 13.14. Соматосенсорный «гомункулюс», **представляющий проекцию поверхности тела на постцентральную извилину коры большого мозга человека.** (Penfield, Rasmussen, 1950.)

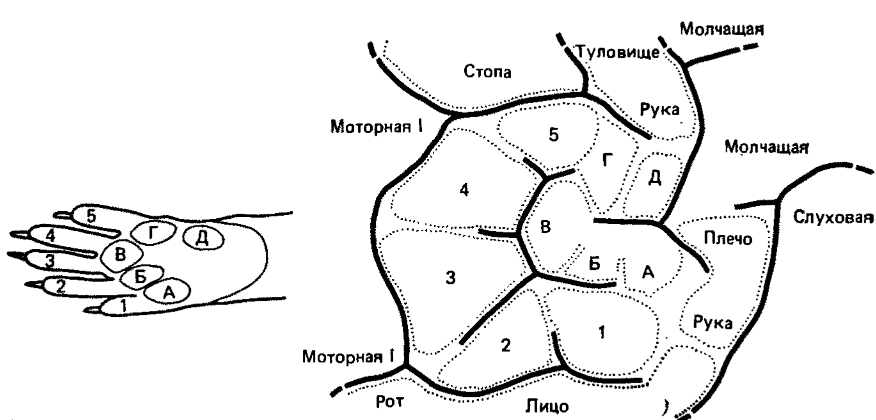
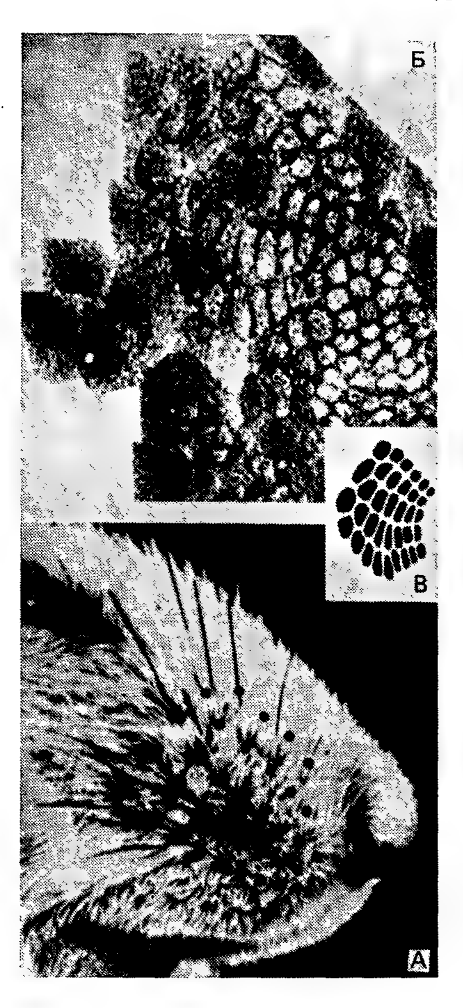


Рис. 13.15. Соматосенсориая кора енота. Для каждого пальца (1—5) и для каждой ладонной подушечки (А—Д) в коре имеется отдельная складка (извилииа). (Welker, Seidenstein, 1959.)

Рис. 13.16. А. Мордочка мыши; вибриссы (усы) отмечены точками. Б. Разрез через кору, получающую афферентацию от мордочки. Обратите внимание на кольца из клеток («бочоики», или клубочки), каждое из которых соответствует одной вибриссе (суммироваио в В). (Woolsey, van der Loos, 1970.)



Полученные результаты выявили важность *параллельной переработки информации* о разных свойствах соматосенсорных стимулов на корковом уровне. Они показали, что в коре существуют гораздо более подробные карты (особенно в частях, считавшихся «ассоциативными»), чем предполагали прежде. Это потребовало пересмотра вопроса о том, где и как формируются наши интегрированные восприятия. В следующих главах мы рассмотрим подобные же факты, относящиеся к другим сенсорным системам, и вернемся к этому вопросу при заключительном рассмотрении коры в главе 31.

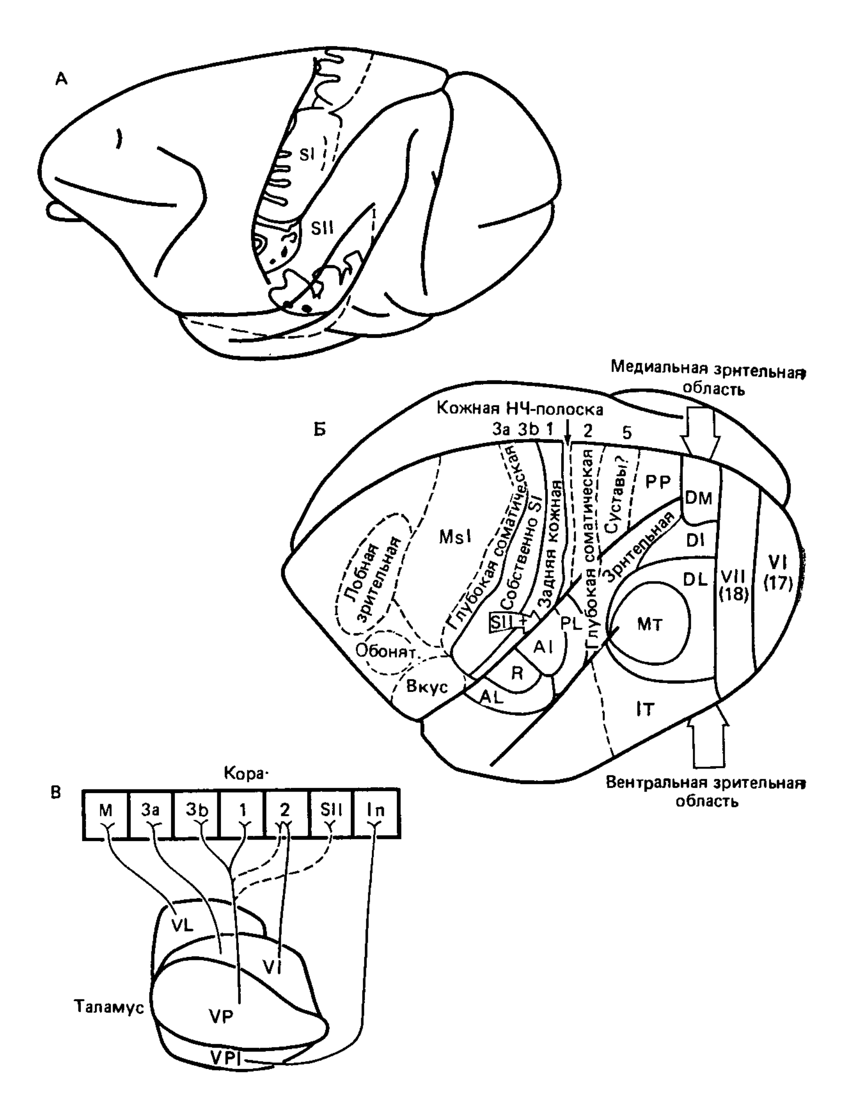


Рис. 13.17. **А.** Традиционное изображение соматосенсорной коры обезьяны. **Б.** Современное представление об участках соматосенсорной коры обезьяны вместе с областями коры для других сенсорных модальностей. **В.** Основные таламокортикальные связи соматосенсорной системы. AL — переднее латеральное слуховое поле; DI — дорсальная промежуточная зрительная область; DL — дорсолатеральная зрительная область; DM — дорсомедиальная зрительная область; MsI — сенсомоторная область I; MT — средняя височная зрительная область; PL — заднее латеральное слуховое поле; PP — задняя теменная зрительная область; R — ростральное слуховое поле; VI — nucleus ventralis intermedius; VL — nucleus ventralis lateralis; VP — nucleus ventroposterior; VPI — nucleus ventroposterioinferior. (Merzenick, Kaas, 1980.)

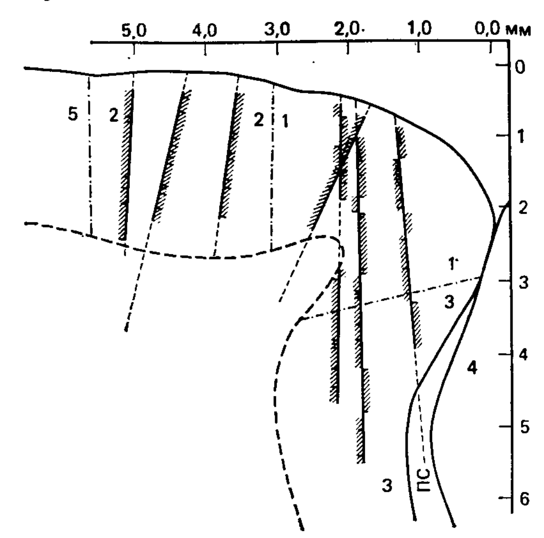


Рис. 13.18. Колончатая организация соматосенсорной коры. Поперечный разрез, на котором видны треки электродов, указывающие на пункты регистрации активности нейронов (короткие горизонтальные полоски) и модальность нейронов (штриховка влево — для нейронов, активированных стимуляцией кожи, вправо — для нейронов, активированных стимуляцией сустава, надкостницы или глубокой ткани). (Powell, Mountcastle, 1959.)

Корковые колонки. В первые годы изучения коры новыми микроэлектродными методами, которые возникли в пятидесятых годах, В. Маунткасл (V. Mountcastle) в Университете Джонса Гопкинса проанализировал ответы клеток в соматосенсорной коре кошки на стимулы разных типов. Он установил, что при проникновении электрода в кору перпендикулярно ее поверхности все встречаемые им клетки отвечали, как правило, на одну и ту же сенсорную субмодальность (например, на легкое прикосновение или на движение в суставе), но когда электрод вводился наклонно, он встречал ряд клеток разных субмодальностей. Отсюда Маунткасл сделал вывод, что кора содержит колонки клеток с одинаковыми функциональными свойствами. На рис. 13.18 показаны некоторые типичные результаты одного из этих ранних опытов, поставленных совместно с Т. Пауэллом (Т. P. S. Powell) из Оксфорда; в этом опыте были анатомически локализованы функционально охарактеризованные клетки.

Понятие колонки как основной функциональной единицы оказалось широко применимым к коре. Определение колончатой организации стало одним из главных побуждений к изучению сенсорных, моторных и даже ассоциативных областей, как мы увидим в последующих главах. Из этих и связанных с ними

работ начинает вырисовываться представление о том, что корковая колонка выражает фундаментальную тенденцию нервных клеток и сетей к организации в форме более или менее дискретных групп, или модулей. Мы уже видели яркий пример этого в обонятельных клубочках и в соматосенсорных бочонках. Некоторый интерес представляет тот факт, что размеры тех и других составляют 100—300 мкм, что близко к нескольким стам микронов — ширине колонок в остальной соматосенсорной коре. Итак, наименьшая обнаруженная единица анатомического представительства — бочонок — оказывается эквивалентным по величине основной функциональной единице — колонке. В других работах тоже были выявлены мелкие представительства, близкие по размерам к колонкам.

Является ли корковая колонка строительным блоком восприятия? С момента ее открытия это стало очевидной возможностью. Маунткасл давно почеркивал, что процессы внутри колонки, вероятно, относятся только к начальным этапам переработки сенсорной информации в коре. Эту точку зрения подтвердило исследование также и других областей, например зрительной коры. Таким образом, открытие колонок, тонких деталей соматотопики и множественных представительств поверхности тела приближает нас к пониманию механизмов восприятия, но, как мы увидим в главе 31, впереди еще долгий путь.

Литература

Barrington E. J. W., 1979. Invertebrate Structure and Function, New York, Wiley.

Carpenter M. B., 1976. Human Neuroanatomy, Baltimore, Williams and Wilkins.

Dykes R. W., 1977. Sensory receptors. In: Reconstructive Microsurgery (ed. by R. K. Daniel and J. K. Terzis), Boston, Little, Brown, pp. 320—330.

Gobel S., Falls W. M., Bennett G. J., Abdelmoumene M., Hayashi H., Humphrey E. (1980). An EM analysis of the synaptic connections of horseradish peroxidase-filled stalked cells and islet cells in the substantia gelatinosa of adult cat spinal cord, J. Comp. Neurol., **194**, 781—807.

Kenshalo D. R., 1976. In: Sensory Functions of the Skin in Primates (ed. by Y. Zotterman), Oxford, Pergamon, pp. 305—330.

Knibestol M., Vallbo A. B. (1970). Single unit analysis of mechano-receptor activity in the human glabrous skin, Acta Physiol. Scand., 80, 178.

Kuffler S. W., Nicholls J. G., 1976. From Neuron to Brain, Sunderland, Mass, Sinauer.

LaMotte R. H., Thalhammer J. G., Torebjork H. E., Robinson C. G., 1982. Peripheral nerval mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat, J. Neurosci.

Loewenstein W. R. (1971). Mechano-electric transduction in the Pacinian corpuscle. Initiation of sensory impulses in mechano-receptors. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. 1, Principles of organization of sensory-perceptual systems in mammals. In: Progress in Psychobiology and Physiological Psychology (ed. by J. M. Sprague and A. N. Epstein), New York, Academic, pp. 2—43.

Mountcastle V. B. (ed.), 1980. Medical Physiology, St. Louis, Mosby.

Penfield W., Rasmussen T., 1952. The Cerebral Cortex of Man, New York, Macmillan.

Powell T. P. S., Mountcastle V. B. (1959). Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture, Bull. J. Hopkins Hosp., **105**, 133—162.

Schmidt R. F. (ed.), 1978. Fundamentals of Sensory Physiology, New York, Springer.

Smith D. S., 1968. Insect Cells. Their Structure and Function, Edinburgh, Oliver and Boyd.

Spencer P. S., Schaumburg H. H. (1975). An ultrastructural study of the inner core of the Pacinian corpuscle, J. Neurocytol., 2, 217—218.

Welker W. I., Seidenstein S. (1959). Somatic sensory representation in the cerebral cortex of the raccoon (*Procyon lotor*), J. Comp. Neurol., **111**, 469—501.

Woolsey T. A., van der Loos H. (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units, Brain Res., 17, 205—242.

14

Мышечное чувство и кинестезия

Рассмотренные в предыдущей главе тактильные системы информируют нас об окружающем мире. А как обстоит дело с миром внутри нас? Как мы узнаем о движениях наших мышц? Насколько надо передвинуть наши конечности и суставы? Тонкая регуляция движений имеет первостепенное значение для поведения большинства организмов, и значение это возрастает у высших животных. Разные виды двигательного поведения будут описаны позднее; два примера, приведенные на рис. 14.1, показывают, что регуляция движений является итогом сложного взаимодействия наследственности, мотивации, обучения (особенно у человека) и сенсорных факторов. Сенсорная информация нужна для поддержания позы, для последовательности движений и для приспособления их к изменениям окружающей среды.

Информацию о движении сообщают рецепторы нескольких разных типов. Эти рецепторы заложены почти в каждом мыслимом месте скелетно-мышечной системы, в каком только может происходить движение. Как показано на рис. 14.2, главные такие места — это мышцы, сухожилия и суставы. Кроме того, когда движения связаны с перемещением кожи, действуют также тактильные рецепторы.

Совершенно очевидно, что центральной нервной системе нужна как можно более подробная информация о происходящих движениях. Как это часто бывает, она не доверяет эту задачу лишь одному информационному каналу, а распределяет ее по возможно большему числу дополнительных каналов. Обычно это делает предмет обсуждения более интересным, но затрудняет определение терминов. В табл. 14.1 приведены некоторые обычные термины и классификации.

Термин *мышечное чувство* обычно означает сенсорную информацию, исходящую от мышц и сухожилий. *Проприоцепция* — термин, введенный Шеррингтоном для обозначения всех сенсорных сигналов от скелетно-мышечной системы и, следовательно, в том числе от суставных рецепторов. Ни мышечное чувство, ни проприоцепция не предполагают обязательно осознаваемого восприятия, поэтому и тот и другой термин приме-



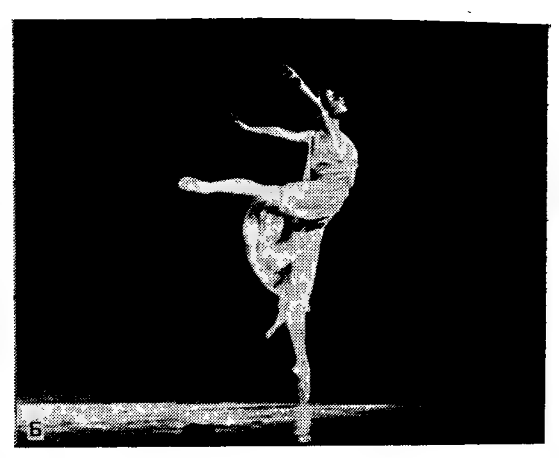


Рис. 14.1. Примеры двигательного поведения, требующего точной сенсомоторной координации. **А.** Самец трехиглой колюшки принимает позу угрозы по отношению к собственному отражению в зеркале. Согласно Тинбергену (Tinbergen), «эта врожденная активность зависит от внутренних (мотивационных) и внешних (сенсорных) факторов. Она оказывает устрашающее действие на других самцов. Исторически она представляет собой смещение реакции копания в песке, измененной в результате ритуализации» (Тинберген, 1951). **Б.** Балерина Джейн Брейтон, исполняющая арабеск. Балет представляет собой типичную высшую человеческую активность, в которой сенсорные факторы, мотивация и врожденные способности слиты воедино обучением, практикой и индивидуальной экспрессией. (Фотография, выполненная К. Мейнелом и любезно предоставленная Рут и Робертом Брейтонами.)

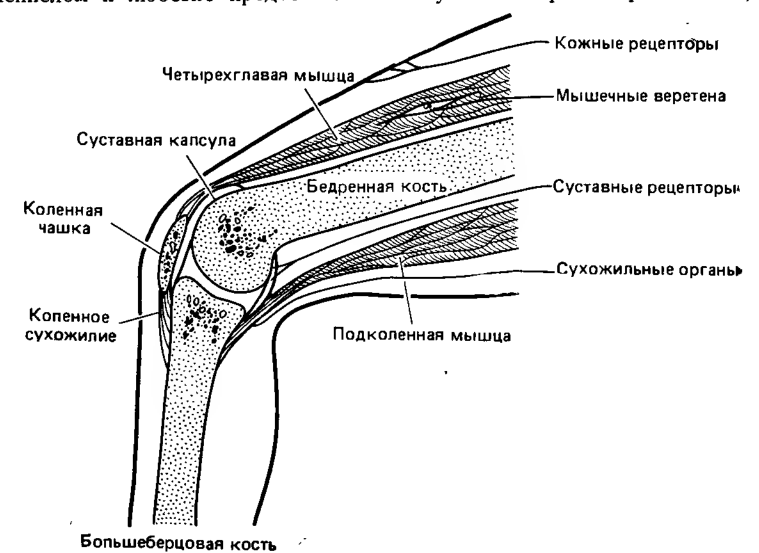


Рис. 14.2. Расположение рецепторов мышечного чувства и кинестезии на примере коленного сустава.

Таблица 14.1. **Разные сенсорные модальности, связанные с движениями, и соответствующие им рецепторы**

Мышечное чувство	Проприоцепция	Кинестезия	(Функция)
Мышечные рецепторы	Мышечные рецепторы	Мышечные рецепторы	Ощущение положения и движения
Сухожильные рецепторы	Сухожильные рецепторы	Сухожильные рецепторы	
	Суставные рецепторы	Суставные рецепторы	
		Кожные рецепторы	Ощущение силы тяжести (участвуют все рецепторы)
		Центральные эфференты	Чувство усилия

ним как к беспозвоночным, так и к позвоночным всех уровней. *Кинестезия* — это чувство положения и движения конечностей. Ее обслуживают кожные рецепторы, а также проприоцепторы. Это чувство включает осознаваемые ощущения — то, что в начале XIX века Ч. Белл (Ch. Bell) назвал «шестым чувством», — и поэтому оно касается прежде всего высших позвоночных, особенно человека. В кинестезию входят также наши ощущения усилия, силы и тяжести. В формировании этих ощущений участвуют и сигналы, идущие по нисходящим путям центральной нервной системы.

В настоящей главе мы сосредоточим внимание на проприоцепторах скелетно-мышечной системы и вкратце рассмотрим их центральные пути, а у человека — их возможное участие в осознаваемых ощущениях.

Беспозвоночные

Проприоцепторы имеются у многих беспозвоночных и особенно важную роль играют у членистоногих. Развитие специализированных групп мышц, управляющих сегментами тела, и длинных членистых придатков сопровождалось развитием разных видов специализированных рецепторов. Одним из самых простых является клетка рецептора растяжения у рака. В главе 8 мы рассмотрели распространение электротонических потенциалов в этой клетке, а в главе 11 — основные свойства сенсорного ответа. Здесь же мы снова используем эту клетку как модель регуляции возбудимости мышечных рецепторов.

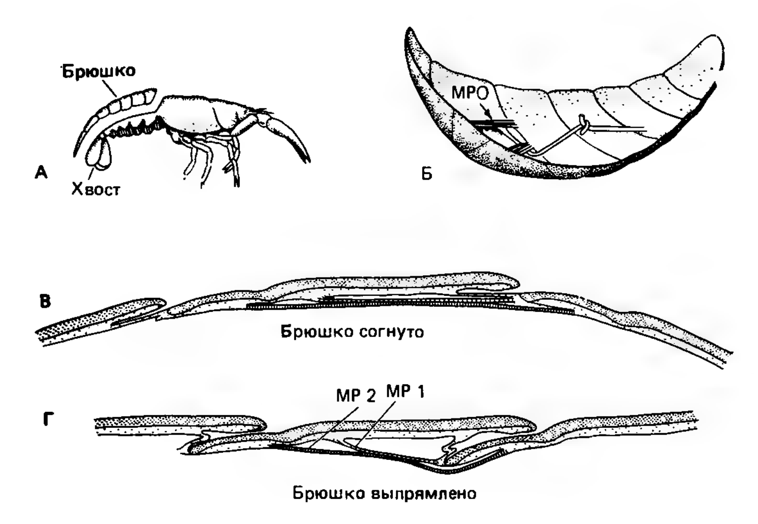


Рис. 14.3. Клетка рецептора растяжения омара. Видно ее отношение к мышцам и сегментам брюшка. МРО — мышечный рецепторный орган; Мр 1, 2 — мышцы рецептора (ср. с рис. 8.8). (**А, Б** — Florey, in: Bullock, 1976; **В, Г** — Alexandrowicz, 1951.)

Удлиненное брюшко рака состоит из ряда сегментов (рис. 14.3). Дорсальные кутикулярные пластинки каждого сегмента подвижно сцеплены друг с другом, и поэтому при сокращении сегментарных мышц брюшко сгибается. Оно способно ударять подобно хвосту, что служит для рака способом быстрого ухода от опасности. Мышцы состоят из волокон двух типов — из обычных мышечных волокон, приводящих в движение абдоминальные сегменты, и из видоизмененных мышечных волокон, содержащих окончания сенсорных клеток. Видоизмененные волокна почти не участвуют в движении, но осведомляют сенсорные клетки о состоянии напряжения или удлинения мышцы. Эти мышечные волокна образуют пучки двух типов в зависимости от того, являются ли они «медленными» (с медленной суммацией сокращения) или «быстрыми» волокнами (с дискретными сокращениями). Соответственно имеются медленно и быстро адаптирующиеся рецепторные клетки (см. рис. 8.8 и 14.3).

Каждый мышечный пучок получает моторную иннервацию в форме коллатералей двигательных аксонов, идущих к главным мышечным волокнам. Таким образом, когда мотонейроны посылают импульсы в свои аксоны, подавая главным мышцам сигнал к сокращению, они также вызывают сокращение сенсорных мышечных волокон. В связи с этим возникает вопрос: какой смысл в сокращении сенсорных мышечных волокон одно-

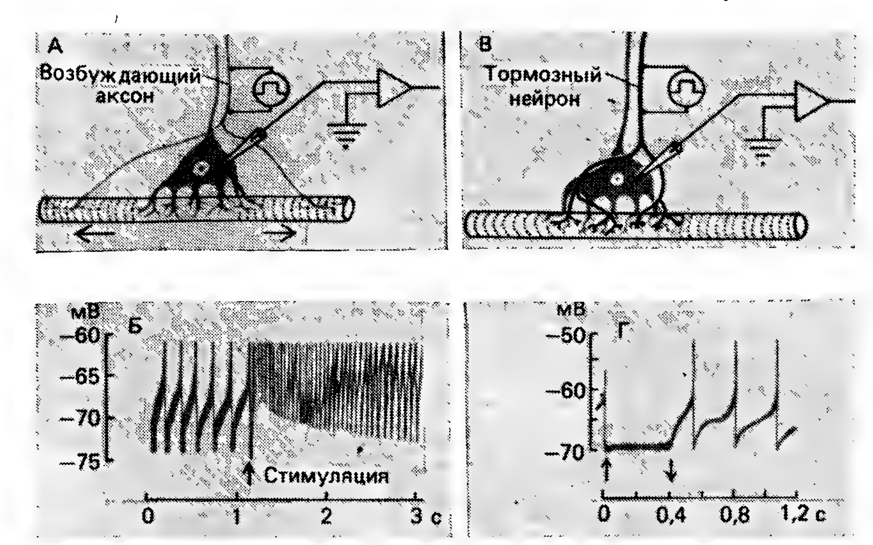


Рис. 14.4. Центробежная регуляция сенсорных реакций. **А.** Устройство для стимуляции возбуждающего моторного аксона, идущего к мышце рецептора. **Б.** Во время ответа рецептора на длительное растяжение стимуляция (стрелка) моторного нерва вызывает сокращение мышцы рецептора, дополнительное растяжение мембраны рецепторной клетки и усиление ответа рецептора. **В.** Устройство для стимуляции тормозного моторного нейрона, идущего к дендритам рецепторной клетки. **Г.** Высокочастотный удар током (150/с) по тормозному аксону (между стрелками) тормозит реакцию рецептора на длительное растяжение. (Kuffler, Eyzaguirre, in: Kuffler, Nicholls, 1976, с изменениями.)

временно с главными? Ответ состоит в том, что если бы сенсорные волокна не сокращались, они бы провисали при сокращении и укорочении остальной части мышцы. Сокращаясь в это же время, они подгоняются к новой длине главной мышцы и поэтому в состоянии сигнализировать о любом отклонении от этой длины, как, например, в тех случаях, когда возникает какое-нибудь препятствие. Это повышение чувствительности, вызываемое моторной стимуляцией, показано на рис. 14.4Б.

К каждой сенсорной клетке подходит также тормозный аксон. Его стимуляция вызывает в сенсорной клетке ТПСП, как было показано в главе 8, а на рис. 14.4Г изображено действие ТПСП, выражающееся в угнетении и прекращении импульсного разряда в рецепторной клетке. Тормозные аксоны берут начало в клетках сегментарного ганглия. Поскольку они ориентированы в направлении *от* центральной нервной системы и ее высших центров, их называют *центробежными волокнами.*

Теперь видно, что клетка рецептора растяжения, хотя она и расположена на периферии среди иннервируемых ею мышц,

очень тонко регулируется центральной нервной системой. Нервная система может или повышать, или понижать чувствительность этого рецептора. Интересно, что сама выходная активность мотонейронов фактически действует как регулятор чувствительности благодаря коллатералям к сенсорным мышечным волокнам. Такая центробежная регуляция вообще характерна для *рецепции* стимулов внутри собственного тела у беспозвоночных. Напротив, у позвоночных центробежная регуляция сенсорного входа доходит только до первого синаптического переключения в спинном мозгу. Это отражает *цефализацию* нервной регуляции и перемещение нервной интеграции к высшим центрам, что является важной особенностью эволюции высших организмов — обстоятельство, о котором было сказано в обзоре мозга в главе 3. Такое же смещение в сторону центра наблюдается в двигательных системах (гл. 18).

Рецептором растяжения, выполняющим ту же сенсорную функцию, что и абдоминальный рецептор, но выполняющим ее с помощью других своих свойств, является рецептор растяжения, расположенный у основания каждой ноги и называемый *торакококсальным.* Как видно на рис. 14.5, тело клетки этого рецептора лежит в сегментарном ганглии; оно посылает длинный отросток на периферию, где он оканчивается среди мышц, управляющих суставом между конечностью и грудью. На рис. 14.5 видно, как быстрое растяжение мышцы вызывает рецепторный потенциал, сходный с потенциалом в абдоминальных рецепторах. Удивительное различие между этими двумя случаями состоит в том, что сигнал в торакальном рецепторе исчерпывается рецепторным потенциалом — импульсы здесь не возникают. Это явление описали в 1968 г. С. Рипли (S. H. Ripley), Б. Буш (B. Bush) и Э. Робертс (A. Roberts) в Бристоле, и оно было одним из первых обнаруженных случаев безимпульсной передачи в нейронах (см. гл. 8). Эффективность такой передачи была показана путем регистрации моторного ответа в аксонах мотонейронов (рис. 14.5); вероятно, он проводится к мотонейронам по центральным ветвям аксона в ганглии. Рецепторный потенциал распространяется пассивно по аксону электротоническим способом, и выходная активность синапса вызывается постепенной деполяризацией пресинаптических веточек, о чем уже говорилось раньше (гл. 8).

Здесь перед нами четкая демонстрация того, как одна и та же функция (сигнализация растяжения) осуществляется двумя клетками с очень разной структурой и при использовании двух разных свойств — градуального электротонического распространения и импульсов, следующих принципу «всё или ничего». Таким образом, хотя передача в этих двух случаях идет соответственно аналоговым и дискретным способами, функции

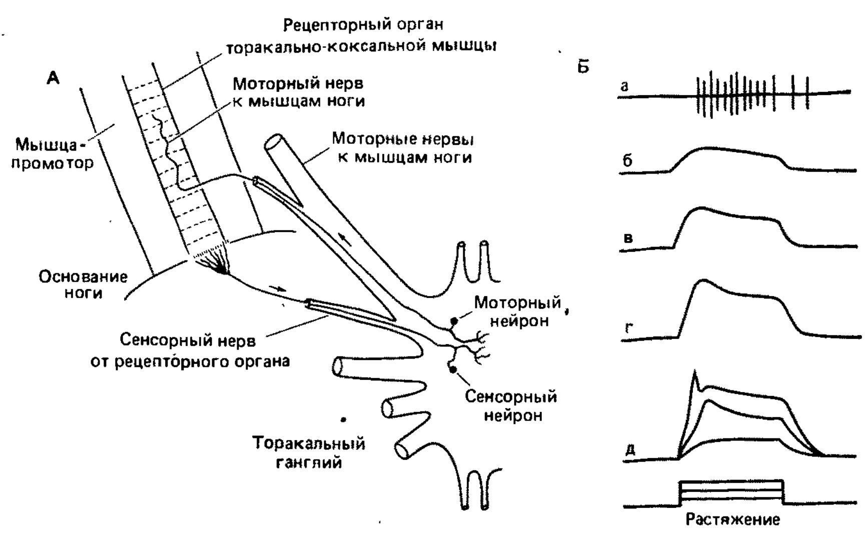


Рис. 14.5. **А.** Нервная цепь рефлекса у краба, включающая торако-коксальный мышечный рецептор и запускающий нейрон. **Б.** Внутриклеточные отведения от сенсорного нейрона. При растяжении мышцы рецепторная клетка отвечает градуальными потенциалами (б, в, г — разная амплитуда градуального ответа), которых достаточно для синаптической передачи и импульсного ответа запускающего нейрона (а) (внеклеточное отведение от моторного нерва). При определенных условиях возникает небольшой градуальный «спайк» (д), который, по-видимому, создается небольшим числом чувствительных к напряжению натриевых каналов в мембране рецепторной клетки. Этот спайк может способствовать сигнализации очень быстрых растяжений мышцы. (Bush, 1981.)

в целом тем не менее одинаковы. Тот факт, что нервные клетки с разным строением и разными свойствами способны выполнять одинаковые функции, составляет важный принцип организации нервных систем.

Позвоночные

В эволюции позвоночных специализированные мышечные рецепторы появляются довольно поздно. У рыб мускулатура тела, по-видимому, не содержит сенсорных нервных окончаний. Впрочем, у некоторых видов в соединительной ткани вокруг мышц плавников лежат сенсорные волокна со свободными нервными окончаниями и с окончаниями в форме особых телец (рис. 14.6). Эти волокна сигнализируют о растяжении и сжатии, вызываемых в соединительной ткани удлинением и сокращением мышц, которые управляют сгибанием плавников.

Плавники, разумеется, были в эволюции предшественниками конечностей наземных животных. Амфибии — первые в филогенетическом древе животные, обладающие мышечными веретенами; считается, что эти веретена возникли для обеспечения сенсорного притока, который требуется мышцам конечностей, чтобы противостоять силе тяжести и поддерживать определенную позу. В мышцах имеются видоизмененные мышечные волокна, собранные в мелкие пучки и окруженные капсулой. Их расширенные средние части напоминали гистологам прошлого веретено для прядения шерсти, и поэтому их назвали *мышечными веретенами*. Каждое мышечное веретено иннервируется одним сенсорным волокном (рис. 14.6). Каждое веретено получает также двигательную иннервацию по коллатералям моторных аксонов, идущих к мышцам. У лягушки мышцы конечностей состоят из мышечных волокон разных типов с разной скоростью сокращения. Имеются быстрые фазические, медленные фазические и тонические волокна, а также соответствующие моторные нервные волокна для мышечных волокон каждого типа и их коллатерали, идущие к мышечным веретенам (рис. 14.6). Волокна, образующие основную массу мышцы и выполняющие всю работу, называются *экстрафузальными*, а измененные мышечные волокна в веретене — *интрафузальными* (эти названия происходят от латинского слова fusus — веретено). При сравнении рис. 14.4 и 14.6 можно видеть черты существенного сходства моторной и сенсорной иннервации веретена лягушки и рецептора растяжения рака.

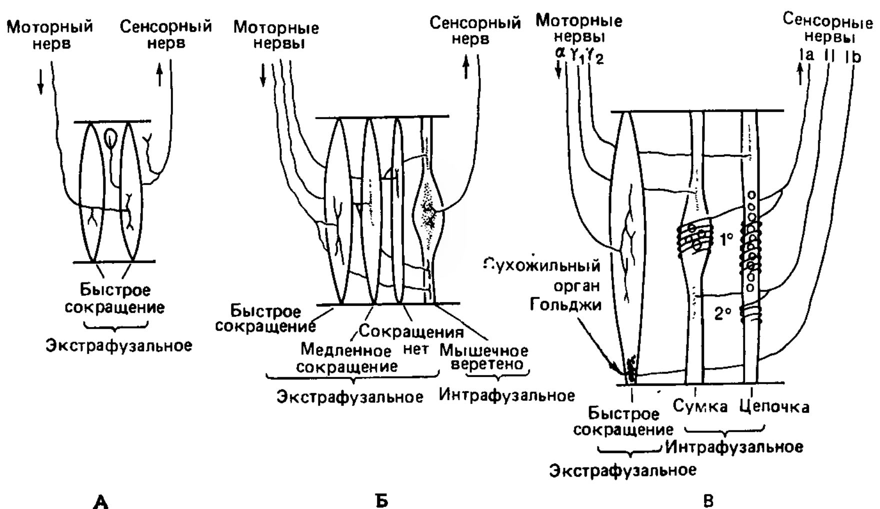
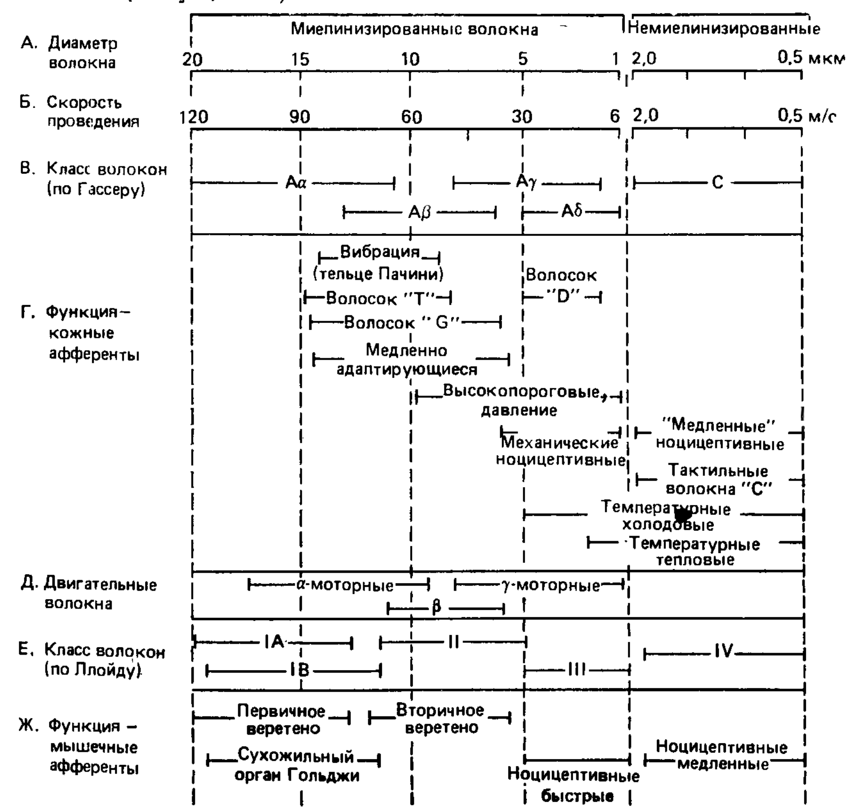


Рис. 14.6. Эволюция мышечных и сухожильных рецепторов. **А** — у рыбы; **Б** — у лягушки; **В** — у птиц и млекопитающих. (Barker, 1978.)

Дальнейшие этапы эволюции мы можем наблюдать у птиц и млекопитающих. Для этих форм характерен ряд отличий

(рис. 14.6). Первое состоит в наличии двух типов интрафузальных волокон. У одного типа в центральной части, напоминающей мешочек, лежит группа ядер, и такое волокно называют *волокном с ядерной сумкой.* Другой тип содержит цепочку ядер и называется *волокном с ядерной цепочкой.* В своей центральной части оба типа получают спиральное окончание крупного сенсорного нервного волокна, называемое *первичным окончанием.* Оно отходит от аксона группы Ia — самого крупного из всех периферических нервных волокон (см. табл. 14.2). Близ своей

Табл. 14.2. Типы волокон в периферических нервах млекопитающих (Somjen, 1972.)



центральной части волокно с ядерной цепочкой получает менее крупные спиральные окончания — так называемые *вторичные окончания*; они идут от аксона группы II. Возможно также наличие маленькой веточки аксона группы II, которая снабжает вторичные окончания, идущие к волокнам с ядерной цепочкой.

Второе отличие состоит в том, что моторная иннервация интрафузальных мышц не ответвляется от моторных нервов экстрафузальных мышц, а осуществляется собственными моторными аксонами. Это аксоны с малым диаметром, и их называют *гамма-волокнами* в отличие от крупных *альфа-волокон*, идущих к экстрафузальным мышцам. Другое их название — *фузимоторные волокна.* Гамма-волокна, идущие к волокнам с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой, отличаются друг от друга.

Третье отличие заключается в появлении нового типа сенсорного органа. Впервые он был описан Гольджи в конце прошлого века и поэтому назван *сухожильным органом Гольджи.* Как показано на рис. 14.6, этот орган погружен в сухожилие на конце мышцы. Он иннервируется аксоном группы Ib с диаметром лишь ненамного меньшим, чем у аксонов Ia.

Почти все мышцы в теле млекопитающего содержат мышечные рецепторы, организованные описанным выше образом. Это весьма примечательно, если принять во внимание, насколько резко различаются между собой мышцы ног, пальцев, языка, пищевода и глаза. По данным Д. Баркера (D. Barker) из Англии, который провел множество исследований по анатомии мышечных рецепторов, плотнее всего мышечные веретена лежат в мышцах кисти, стопы и шеи, где, как полагают, они играют важную роль в регуляции *тонких движений*, а также в некоторых мышцах голени (например, m. soleus), имеющих значение для *поддержания позы.* Напротив, меньше всего веретен в мышцах плеча и бедра и в таких мышцах, как m. gastrocnemius, участвующих в более грубых движениях. Веретена лежат также очень густо в *наружных мышцах глаза* у большинства млекопитающих (приматов, лошадей, свиней и др.). В этих мышцах мышечные волокна делятся на ряд подклассов, а веретена получают некоторую часть своей моторной иннервации от коллатералей аксонов мотонейронов. Таким образом, здесь наблюдается промежуточная ситуация между тем, что типично для лягушки и для млекопитающих. По имеющимся данным, в наружных мышцах глаза у некоторых видов (крыса, кошка и собака) нет мышечных веретен. Пока что это поразительное отличие еще не нашло своего объяснения.

Имея все это в виду, рассмотрим более подробно свойства мышечных рецепторов на примерах лягушки и млекопитающего животного.

Мышечное веретено лягушки

Мышечное веретено лягушки, как и тельце Пачини, сыграло важную роль в развитии наших знаний о механизмах сенсорной рецепции. Оно явилось первым рецептором, у которого была

записана активность одиночного сенсорного аксона; это сделали И. Цоттерман (Y. Zotterman) и Э. Эдриан (E. Adrian) в Кембриджском университете в 1926 г. Свойства ответа количественно проанализировал Б. Мэтьюс (B. Matthews) там же в 30-х годах. Мышечное веретено было также первым рецептором, от которого в 1951 г. в Лондоне Б. Катц (B. Katz) отвел рецепторный потенциал.

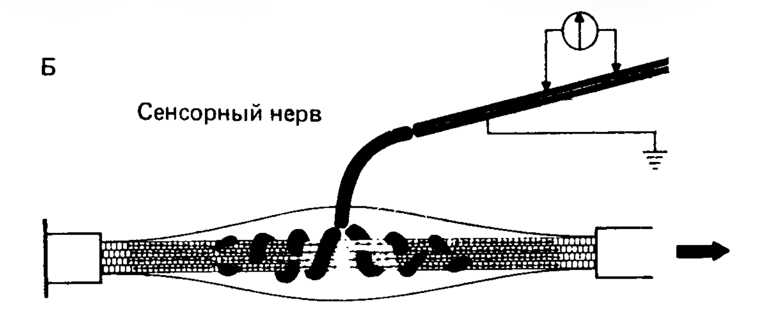
Тщательный анализ мышечного веретена лягушки провел Д. Оттосон (D. Ottoson) в Стокгольме. Тонким пинцетом он выделял одиночное веретено с его одиночным афферентным аксоном и укреплял его в регистрационной камере между двумя тонкими стерженьками. Это устройство показано на рис. 14.7. Под ним схематически изображена ультраструктура разных участков веретена: мышцы, переходная зона и центральная, главная сенсорная зона. В центральной зоне мышечная ткань с ее правильной поперечной исчерченностью частично замещена соединительной и ретикулярной тканью, в которой заложены сенсорные окончания. Они состоят из варикозных расширений диаметром в несколько микронов, чередующихся с тонкими соединительными отростками диаметром лишь в десятые доли микрона. Считается, что сенсорное преобразование происходит в расширениях.

В устройстве, показанном на рис. 14.7, растяжение прилагается очень близко к сенсорным окончаниям, и свойства рецептора могут быть изучены с большой точностью. Примеры типичных записей приведены на рис. 14.8. Обратите внимание на чрезвычайно регулярный импульсный разряд (рис. 14.8А), возникающий даже при очень медленном растяжении. Рецепторный потенциал на рис. 14.8Б тонко градуирован по скорости его развития и по амплитуде в соответствии с применяемым растяжением. Большая чувствительность веретена в динамической фазе растяжения видна на рис. 14.8А и Б и отражена графиками рис. 14.8В и Г. Эти исследования не оставляют сомнений в способности веретена сигнализировать с чрезвычайной точностью о скорости изменения и об амплитуде прилагаемого растяжения.

Мышечные рецепторы млекопитающих

Как мы видели, для мышечных рецепторов млекопитающих характерно деление на веретена и сухожильные органы, а волокна веретен в свою очередь делятся на волокна с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой, причем те и другие обладают первичными и вторичными сенсорными окончаниями и отдельной гамма-моторной иннервацией. Это создает достаточно сложную систему, допускающую множество комбинаций сен-





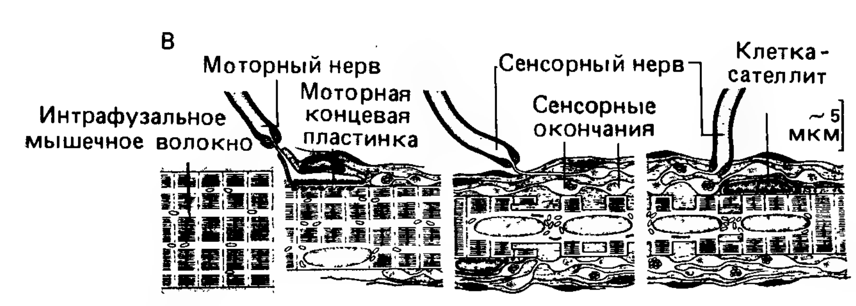


Рис. 14.7. Мышечное веретено лягушки. **А.** Микрофотография в темном поле веретена, укрепленного между двумя найлоновыми стерженьками (толщина 300 мкм); двумя тонкими линиями отмечен центральный участок. **Б.** Схема регистрирующего устройства с веретеном, укрепленным как на А. **В.** Схема тонкой структуры веретена; видно соотношение моторного и сенсорного окончаний с интрафузальным мышечным волокном. (А, Б — Ottoson, Shepherd; В — Karlson et al.; ссылки см. Ottoson, Shepherd, 1971.)

сорной сигнализации при разных состояниях мышечной активности. Многие из этих комбинаций изучены главным образом на мышцах задней конечности кошки (например, на m. soleus). Многие ученые приняли участие в этом исследовании, и на рис. 14.9 суммирована большая часть полученных данных. Ввиду столь многочисленных сочетаний сенсорной и моторной активности этот рисунок следует рассматривать медленно — каждую схему в отдельности.

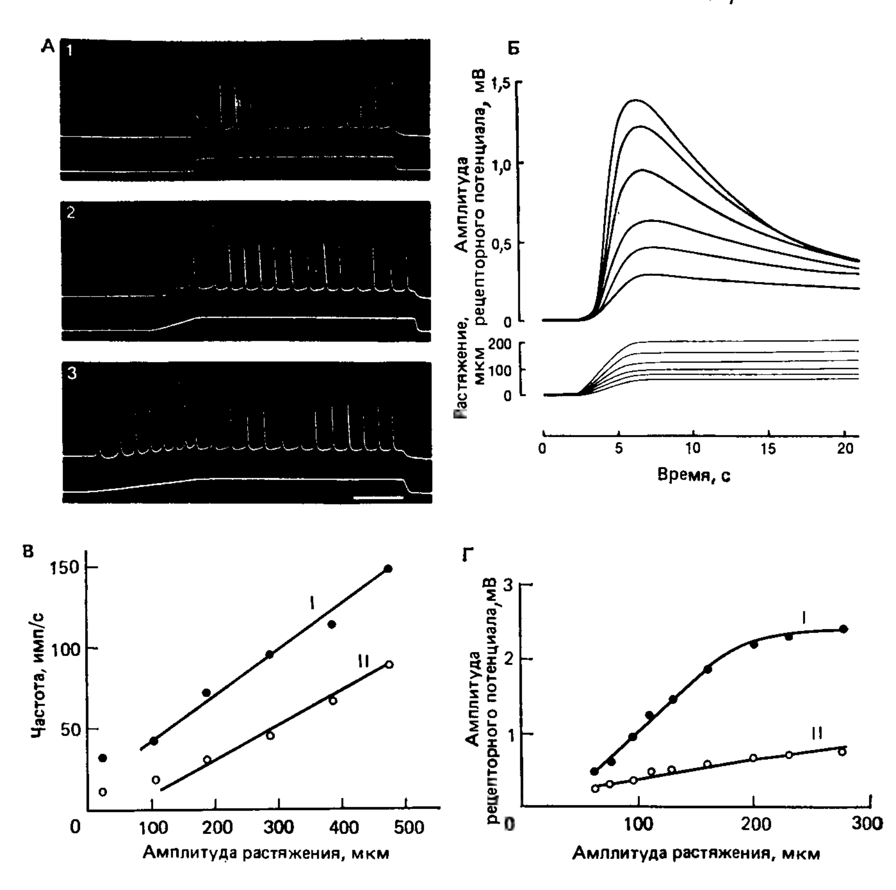


Рис. 14.8. Ответы мышечного веретена лягушки на растяжение разной скорости и величины. **А.** Импульсные ответы на растяжение с разной скоростью (1—3) до одной и той же длины: *1* — 130 мм/с; *2* — 13 мм/с; *3* — 5 мм/с. **Б.** Рецепторный потенциал, отведенный от сенсорного нерва после блокады импульсов местноанестезирующим веществом, добавленным в ванну с препаратом. **В.** Сравнение частот импульсации на динамическом пике и на статическом плато ответа. Скорость динамического растяжения 2,6 мм/с; частоты на статическом плато измерялись через 200 мс после динамического пика. **Г.** Сравнение амплитуд динамического (I) и статического (II) рецепторных потенциалов для быстрых растяжений до разных статических уровней. (Ottoson, Shepherd, 1971.)

Самая простая ситуация — растяжение, прилагаемое к пассивной мышце. Как показано на рис. 14.9А, первичные окончания веретена дают резкий ответ, особенно на динамическое растяжение, а вторичные окончания отвечают медленно адаптирующейся реакцией с малой динамической чувствительностью. Отсюда сделан вывод, что первичные окончания служат главным

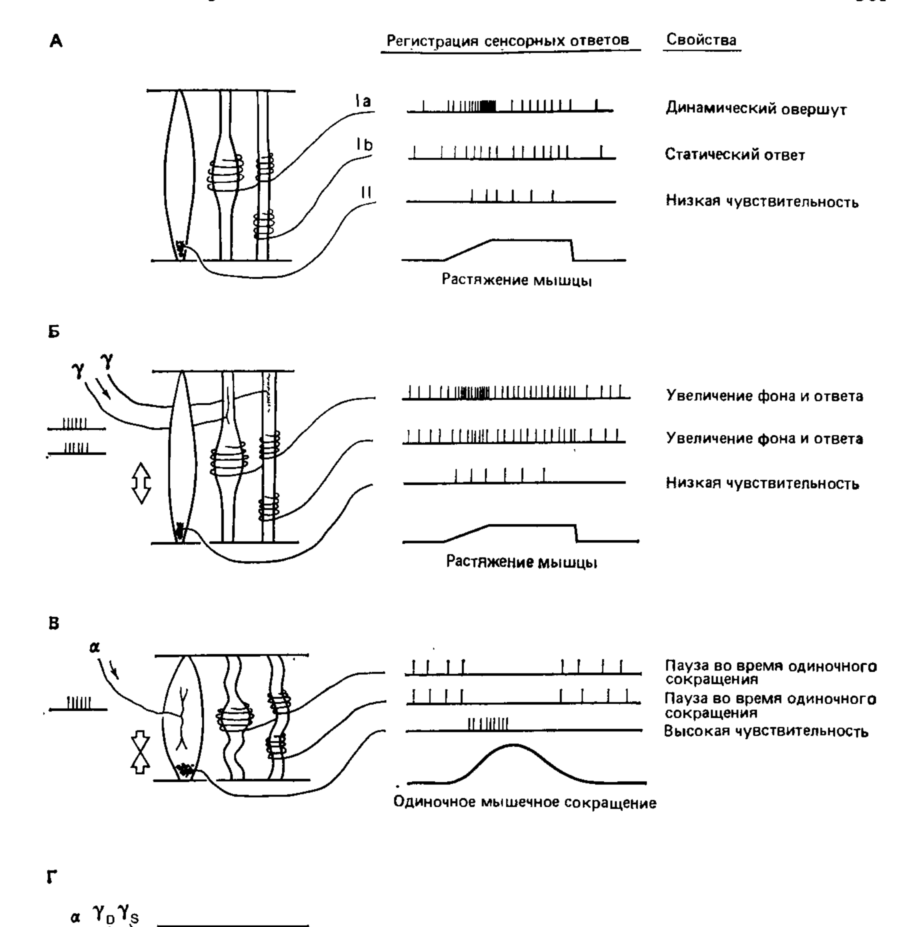


Рис. 14.9. Ответы мышечных веретен и сухожильных органов млекопитающих при разных условиях растяжения, сокращения и центробежного (гамма-) контроля. α — аксон альфа-мотонейрона; γ — аксон гамма-мотонейрона (динамический, D, и статический, S). (По Pi-Suñer, Fulton, Leksell, Hunt, Kuffler, Matthews, Gordon et al.; ссылки см. Kuffler, Nicholls, 1976.)

каналом передачи информации об изменяющемся растяжении мышцы, а вторичные окончания больше специализированы для передачи информации о положении мышцы. Сухожильные органы отличаются высоким порогом и низкой чувствительностью

к пассивному растяжению и поэтому в таких условиях доставляют мало информации.

У нормального животного активность моторных гамма-волокон протекает непрерывно, и на рис. 14.9Б показано влияние этой активности при пассивном растяжении. В общем происходит усиление фоновой импульсации в сенсорных волокнах вследствие фоновых сокращений интрафузальных мышечных волокон и повышение чувствительности к прилагаемому растяжению. Но на сухожильные органы интрафузальные сокращения не действуют.

Активность мышечных рецепторов при активном сокращении мышцы показана на рис. 14.9В и Г. Во время кратковременного одиночного мышечного сокращения и первичные, и вторичные окончания мышечных веретен дают «паузу» — перерыв в их текущей импульсации. Напротив, сухожильные органы дают во время сокращения высокочастотный импульсный разряд. В своем кратком сообщении в 1928 г. Пи-Суньер (Pi-Suñer) и Дж. Фултон (J. Fulton), работавшие в то время в Гарварде, предположили, что это различие обусловлено тем, что сухожильный орган «подключен» к сокращающейся мышце последовательно, а веретена — параллельно. Поэтому сухожильный орган подвергается усиленному растяжению, а веретено скорее расслабляется. Обратите внимание на высокую чувствительность сухожильного органа к активному сокращению и, наоборот, низкую чувствительность к пассивному растяжению.

Наконец, рассмотрим случай активного сокращения при интактной гамма-иннервации у нормальной кошки (рис. 14.9Г). Как и на рис. 14.8Б, фоновый разряд усиливается, но, кроме того, сенсорные окончания продолжают давать импульсы во время одиночного сокращения, и поэтому пауза не возникает. На эту роль гамма-волокон впервые указал Л. Лекселл (L. Leksell) в 1945 г., и она подтверждена в классической серии работ К. Хантом (C. Hunt) и Ст. Куффлером (St. Kuffler) в Университете Джонса Гопкинса в 50-е годы. Благодаря такому устройству мышечное веретено остается под напряжением во время мышечного сокращения и может, таким образом, сигнализировать о происходящих изменениях нагрузки. Раздельная гамма-иннервация волокон с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой (см. рис. 14.9Г) делает возможным раздельную регуляцию динамической и статической реактивности сенсорных окончаний, что увеличивает точность сенсорных сигналов.

Рецепторы в суставах

Сустав, как правило, заключен в сумку из плотной соединительной ткани, в которую вплетены сухожилия мышц. В суставных сумках заложено несколько видов сенсорных рецепторов.

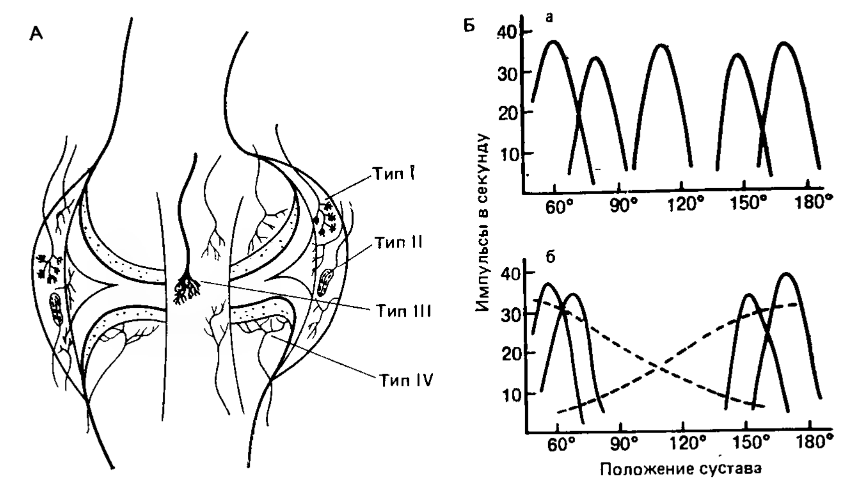


Рис. 14.10. А. Сенсорные рецепторы, иннервирующие коленный сустав. Рецепторы типа I сходны с окончаниями Руффини в коже. Рецепторы типа II имеют форму уплощенных телец Пачини. Рецепторы типа III сходны с сухожильным органом Гольджи. Рецепторы типа IV представляют собой немиелинизированные нервные окончания, подобные окончаниям болевых волокон. (Brodal, 1981.) Б. Кривые настройки нервов суставных рецепторов для разных положений сустава у кошки. а. Популяция волокон, охватывающая большую часть диапазона положений сустава (Skoglund, 1973); б. Популяция волокон, покрывающая только крайние части этого диапазона. Пунктирные линии — отведения активности от первичных окончаний мышечных веретен в антагонистических мышцах вокруг голеностопного сустава. Эта активность мышечных рецепторов, которую Бёрджес и др. (Burges et al.) назвали оппонентным частотным кодом, способствует ощущению положения сустава. (По Burges et al., 1982.)

Каждый из них, по-видимому, представляет собой видоизмененный вариант соответствующего рецептора в коже. Их классифицируют следующим образом (рис. 14.10). Тип I состоит из мелких телец, лежащих вокруг веточек тонких миелинизированных волокон, похожих на концевые органы Руффини в коже. Они отвечают на растяжение медленно адаптирующимися разрядами. Тип II представляет собой крупное тельце, снабженное миелинизированным волокном средней толщины. Оно напоминает тельца Пачини и подобно им быстро адаптируется. Тип III состоит из крупных, густо ветвящихся миелинизированных волокон. Они находятся в сухожилиях близ сумки и напоминают сухожильные органы Гольджи; этот тип обладает высоким порогом и медленной адаптацией. Тип IV представляет собой свободные нервные окончания тонких немиелинизированных волокон, сходных с окончаниями в коже.

Эта обильная иннервация заставляет думать, что сенсорная информация от суставов связана с чувством положения. Ран-

ние опыты показали, что рецепторы типа I настроены на узкие углы в пределах движения сустава (рис. 14.10). Высказано предположение, что их медленно адаптирующиеся разряды сигнализируют о положении сустава, а быстро адаптирующиеся рецепторы типа II являются детекторами ускорения. Так создается прекрасно настроенная система для сигнализации о положении сустава. Эти данные представляются тем более убедительными в свете поведенческих данных о том, что мышечные рецепторы, по-видимому, не участвуют в чувстве положения.

Однако в последние годы такое представление относительно конкретной функции, выполняемой суставными и мышечными афферентами разных типов, отвергнуто. Повторное исследование медленно адаптирующихся волокон показывает, что бóльшая их часть разряжается только в крайних точках движения сустава и лишь редко в среднем диапазоне, где требуются сигналы в нормальных физиологических пределах положения и движения (рис. 14.10). В то же время накапливается все больше данных об участии мышечных рецепторов в кинестезии. Мы вернемся к этим вопросам при обсуждении корковых механизмов.

Восходящие пути

Как мы уже видели, информация от мышц и суставов поступает в спинной мозг по группам разных аксонов — от самых крупных миелинизированных аксонов (типы I и II), идущих от мышечных рецепторов, до нескольких типов волокон, идущих от суставных рецепторов. По характеру этих групп передние и задние конечности не различаются, но в спинном мозгу связи и восходящие пути для тех и других различны.

Волокна от *задней конечности* раздваиваются в спинном мозгу. Одна ветвь кончается в нем и принимает участие в сегментарных рефлекторных сетях (гл. 20) или связывается с клетками ядра столба Кларка, которое сообщается с мозжечком по спинно-мозжечковому пути (гл. 22). Эти волокна также отдают коллатерали к ядру с несколько таинственным названием «ядро Z», сигналы от которого в свою очередь переключаются через медиальный лемниск на таламус. Эти связи суммированы на рис. 14.11.

Волокна от *передней конечности* тоже раздваиваются при входе в спинной мозг, но их конечные назначения проще. Одна ветвь принимает участие в местных рефлекторных сетях, а другая восходит к ядрам дорсального столба в передней части спинного мозга. Этот восходящий путь через медиальный лемниск к таламусу, таким образом, сходен с путем кожных афферентов, как было показано в предыдущей главе.

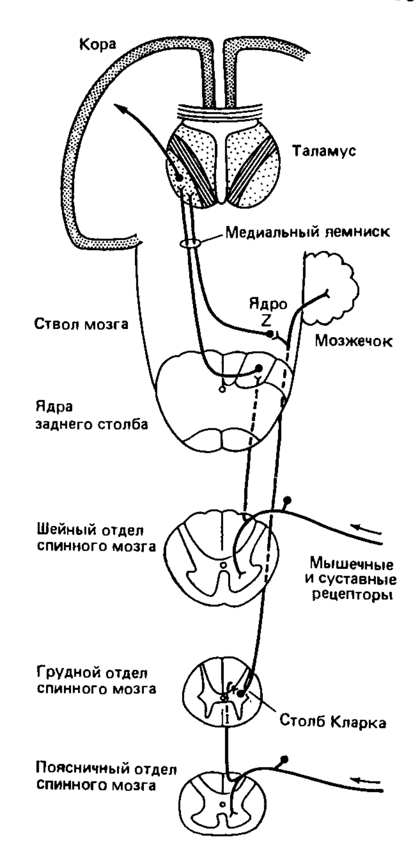


Рис. 14.11. Восходящие пути, несущие сенсорную информацию от мышц и суставов. Сравните с соматосенсорными путями, показанными на рис. 13.13. (По Carpenter, 1976, и Brodal, 1981, с изменениями.)

Разные центральные связи, вероятно, отражают разные функции задних и передних конечностей. Так, например, спинно-мозжечковый путь служит для интеграции мышечной и суставной информации с мозжечковыми механизмами, необходимыми для сенсомоторной координации и поддержания мышечного тонуса и позы. Это особенно важно для работы задних конечностей в стоячем положении и при локомоции. В отличие от этого передние конечности тесно связаны с шеей и головой; их прямые связи с лемнисковыми путями, по-видимому, отражают более дискриминативные функции передней конечности, в том числе манипуляцию лапой или кистью руки. Поэтому разделение этих двух путей, возможно, отражает функциональную специализацию, которая играла важную роль в эволюции приматов.

Кора и кинестезия

Восходящие пути, несущие информацию от мышц и суставов, входят в медиальный лемниск и заканчиваются в задневентральном ядре таламуса (рис. 14.11). Эти волокна кончаются топографически, так же как окончания кожных волокон. Отсюда информация от мышц и суставов переключается на кору. В коре эти субмодальности имеют свои собственные специфические области, тесно связанные с множественными представительствами соматосенсорной системы. Как было указано в связи с рис. 13.17Б, главным корковым представительством для мышц служит область 3а, которая получает иннервацию в особенности от волокон Ia, идущих от мышечных веретен. Представительство некоторых мышечных афферентов имеется в поле 5 теменной доли, а представительство различных глубоких тканей — в поле 2 (рис. 13.17Б).

Эти корковые представительства обнаружены недавно благодаря современным методикам с использованием в качестве метки пероксидазы хрена и регистрации активности одиночных нейронов у необездвиженных животных. Они привели к пересмотру наших представлений о восприятии движения. Как было указано выше, традиционная точка зрения состояла в том, что наше восприятие положения суставов, а также движений суставов и мышц создается только суставными рецепторами. Раньше предполагали, что проприоцепторы принимают участие только в подкорковых и подсознательных мышечных рефлексах. Казалось, это подтверждается поведенческими исследованиями на испытуемых, у которых суставы пальцев были инфильтрированы местноанестезирующим препаратом, вызывающим потерю чувства положения.

Эта концепция начала рушиться, когда было найдено, что лишь относительно малое число суставных рецепторов настроено на физиологический диапазон среднего положения голеностопного сустава, как было указано выше. Затем П. Мэтьюз, И. Мак-Клоски и Г. Гудвин (P. Matthews, I. McCloskey, G. M. Goodwin) провели в Оксфордском университете в 1972 г. тщательные поведенческие исследования, показавшие, что при местной анестезии всех кожных афферентов от руки чувство положения пальцев сохранялось. Это значило, что мышечные афференты имеют доступ к механизмам восприятия, а для этого должны существовать проекции афферентных путей от мышц к коре. Работа последних лет, как мы видели, подтвердила наличие таких связей.

Мышечные и суставные афференты не только имеют доступ к соматосенсорной коре, но и переключаются также на двигательную кору. Это показано на рис. 14.12, где приведены

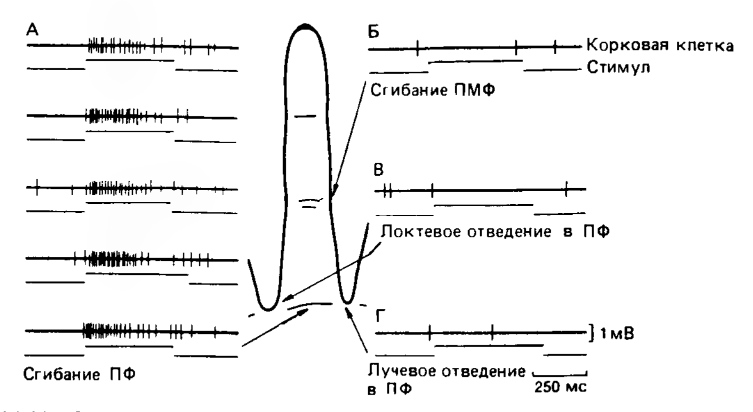


Рис. 14.12. Ответ нейрона (**А**) в двигательной коре бодрствующей обезьяны на сгибание сустава у основания среднего пальца (пястно-фалангový [П-Ф] сустав). Нейрон не отвечал на движения других типов: на сгибание проксимального межфалангового сустава (П-МФ) (**Б**), локтевое (латеральное) отведение сустава П-Ф (**В**) и радиальное (медиальное) отведение сустава П-Ф (**Г**). (Lemon, Porter, 1976.)

результаты опыта Р. Портера и Р. Лемона (R. Porter, R. Lemon), поставленного на ненаркотизированной обезьяне в Австралии в 1976 г. Отведение производили от идентифицированного проекционного нейрона (пирамидной клетки) в двигательной коре, который, как можно видеть, дает резкий ответ на движение в одиночном суставе пальца. Данные, подобные этим, расширяют наше представление о механизмах параллельной и последовательной переработки информации, лежащих в основе восприятия, в том числе о сенсорных механизмах в двигательных областях. В главе 22 будет рассмотрен вопрос о том, как это может быть связано с кинестезией и «чувством усилия».

Литература

Adrian E. D., Zotterman Y. (1926). The impulses produced by sensory nerve endings, Part 2, The response of a single end-organ, J. Physiol., **61**, 151—171.

Alexandrowicz J. S. (1951). Muscle receptor organs in the abdomen of *Homarus vulgaris* and *Palinurus vulgaris*, Q. J. microsc. Sci., **92**, 163—199.

Barker D. (1974). The morphology of muscle receptors. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. III/2, Muscle Receptors (ed. by C. C. Hunt), New York, Springer, pp. 1—190.

Bullock T. H., 1976. Introduction to Neural Systems, San Francisco, Freeman.

Bush B. M. H., 1981. Non-impulsive stretch receptors in crustaceans. In: Neurones Without Impulses (ed. by A. Roberts and B. M. H. Bush), Cambridge, Cambridge University Press, pp. 147—176.

Carpenter M. B., 1976. Human Neuroanatomy, Baltimore, Williams and Wilkins.

Goodwin G. M., McCloskey D. I., Matthews P. B. C. (1972). The contribution of muscle afferents to kinesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents, Brain, **95**, 705—748.
Katz B. (1950). Depolarization of sensory terminals and the initiation of impulses in the muscle spindle, J. Physiol., **111**, 261—282.
Kuffler S. W., Nicholls J. G., 1976. From Neuron to Brain, Sunderland, Mass., Sinauer.
Lemon R. N., Porter R. (1976). Afferent input to movement-related precentral neurones in conscious monkeys, Proc. Roy. Soc., B, **194**, 313—339.
Matthews B. H. C. (1931). The response of a single end organ, J. Physiol., **71**, 64—110.
Matthews P. B. C., 1972. Mammalian Muscle Receptors and their Central Actions, London, Arnold.
McCloskey D. I., 1978. Kinesthestic sensibility, Physiol. Rev., 58.
Ottoson D., Shepherd G. M. (1971). Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. I, Principles of Receptor Physiology (ed. by W. R. Loewenstein), New York, Springer, pp. 443—449.
Ripley S. H., Bush B. M., Roberts A. (1968). Crab muscle receptor which responds without impulses, Nature, **218**, 1170—1171.
Skoglund S. (1973). Joint receptors and kinaesthesis. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. II, Somatosensory System (ed. by A. Iggo), New York, Springer, pp. 111—136.
Somjen G., 1972. Sensory Coding in the Mammalian Nervous System, New York, Appleton — Century-Crofts.
Tinbergen N., 1951. The Study of Instinct, Oxford, Oxford University Press.

Рекомендуемая дополнительная литература

Burgess P. R., Wei J. Y., Clark F. J., Simon J. (1982). Signalling of kinesthetic information by peripheral sensory receptors, Ann. Rev. Neurosci., 5, 171—187.
Matthews P. B. C. (1982). Where does Sherrington's «muscular sense» originate? Muscles, joints, corollary discharge? Ann. Rev. Neurosci., 5, 189—218.

15

Чувство равновесия

Все животные существуют в физической среде и, следовательно, должны обладать способностью достаточно хорошо ориентироваться в ней, чтобы отправлять свои функции. Лишь немногие животные могут удовлетвориться простыми контактами со средой. Например, так обстоит дело у сидячих организмов вроде ленточных червей, которые проводят свою жизнь, прикрепившись к кишечной стенке. Однако активные животные непрерывно меняют свои взаимоотношения со средой и, следовательно, им нужно постоянно регулировать эти отношения. Как правило, чем активнее животное, тем нужнее ему точная информация о различных деталях своего положения и движения. Эта информация является основой *равновесия* животного как при выполнении им двигательных задач, которые связаны с изменением позы или перемещением, так и при рефлекторных движениях, вызываемых внешними раздражителями.

Разные виды сенсорной информации, которые используются при поддержании равновесия, указаны на рис. 15.1. Постоянным источником информации об относительном положении и движении различных частей тела являются проприоцептивные сигналы. Вносят свой вклад и кожные афференты. Важна также зрительная информация, в чем можно убедиться, проверив, как долго удается простоять на одной ноге с закрытыми глазами! Однако обычно сигналов этих сенсорных систем недостаточно, и у большинства организмов имеются развитые сенсорные органы, которые специально приспособлены для рассматриваемой функции.



Рис. 15.1. Источники сенсорной информации, участвующие в поддержании равновесия.

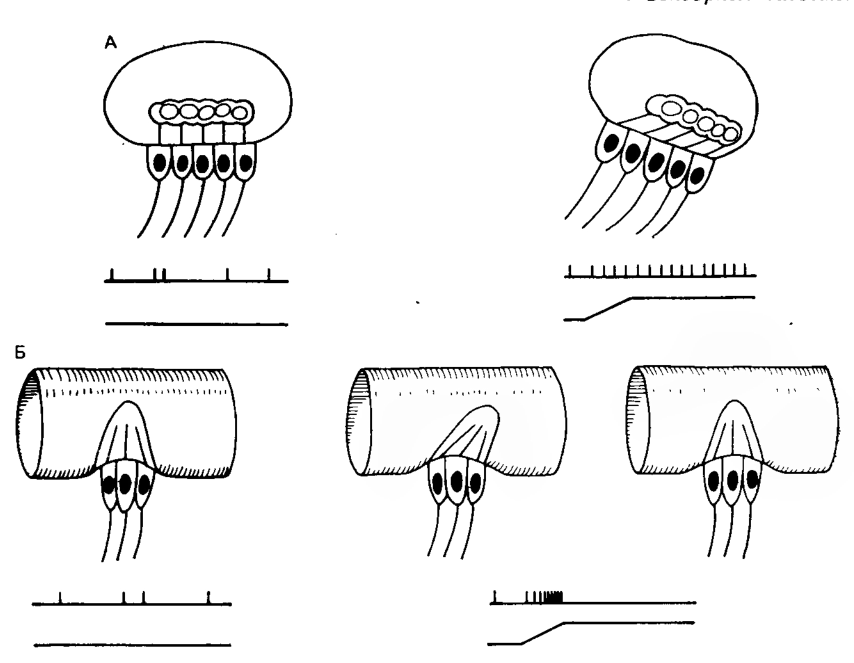


Рис. 15.2. Основные типы органов, специализированных для восприятия равновесия. **А.** Статоцист, или макула, для восприятия силы тяжести и линейного ускорения. **Б.** Канал с гребешком для восприятия углового ускорения при движении.

Как правило, эти специальные органы бывают двух типов. Первый — это *статоцист*. Он имеет характерную форму заполненного жидкостью мешка, в стенке которого есть участок с сенсорными клетками, называемый *макулой* (рис. 15.2). Эти клетки снабжены тонкими волосками, на кончиках которых находятся какие-нибудь плотные кристаллы, склеенные вместе желеобразной массой. При наклоне тяжелые кристаллы давят на волоски, заставляя их изгибаться, что приводит к повышению частоты импульсных разрядов в сенсорных волокнах. Это устройство чувствительно к скорости и линейному ускорению. Поскольку данный механизм реагирует на силу тяжести (гравитации), статоцист называют *гравирецептором*. Гравитационная сила — универсальная сила, действующая на все организмы, и не удивительно, что почти все активные животные имеют гравирецепторы. Статоцист, по-видимому, является одним из весьма эффективных органов для этой цели, так как кроме насекомых, составляющих явное исключение, большинство животных имеет гравирецепторы, строение которых соответствует общим схемам, приведенным на рис. 15.2.

Другой тип органа, связанного с чувством равновесия, — это *канал*. Как показано на рис. 15.2, это заполненный жидкостью канал с группой сенсорных клеток в стенке. Эти клетки также имеют волоски, которые выступают в полость и погружены в желеобразную массу. Такие группы клеток образуют высокий выступ, который называют *гребешком*. Когда тело движется, жидкость в канале смещается, заставляя волоски внутри гребешка наклоняться, что вызывает залп импульсов. Пока движение тела изменяется (либо ускоряется, либо замедляется), гребешок будет находиться в отклоненном состоянии, а когда движение станет равномерным, жидкость в канале будет двигаться с той же скоростью, что и тело, и гребешок вернется в вертикальное положение. Таким образом, органы канального типа специально приспособлены для детекции углового *ускорения*. Имеется лишь несколько примеров органов этого типа у беспозвоночных, но для позвоночных они весьма характерны; речь идет о *полукружных каналах*.

Хотя принципы, поясняемые схемами на рис. 15.2, интуитивно понятны, детали функционирования органов равновесия чрезвычайно сложны. Частично это связано с тем, что мы не привыкли думать в кинетических терминах; так, хотя нам относительно легко представить себе *статическую* реакцию статоциста на гравитационную силу, связь механических сил с постоянством *скорости* постичь труднее. Свойства, связанные с *ускорением*, еще труднее для понимания, так как здесь приходится иметь дело с математическим дифференцированием, фазовой задержкой и т. п. Их анализ становится все более сложным; интересующийся читатель найдет соответствующие ссылки в конце главы, а мы в оставшейся части этой главы сосредоточимся на периферических рецепторах и их функциональных связях внутри центральной нервной системы.

Беспозвоночные

Статоцисты были обнаружены у беспозвоночных морфологами в XIX веке, но сначала они были ошибочно приняты за органы слуха. Их роль как рецепторов гравитации была продемонстрирована в 1893 г. в Астрии в классической и часто цитируемой работе Крейдля (Kreidl). Крейдль держал у себя в лаборатории аквариум с креветками и изучал их статоцисты, которые по счастливой (для биологов) случайности открываются наружу. Каждый статоцист содержит в качестве *статолитов* песчинки, причем получается так, что каждый раз, когда креветка линяет, она теряет свои статолиты и набирает новые песчинки. Крейдль заменил песок в аквариуме железными опилками и показал, что с помощью сильного магнита он мо-

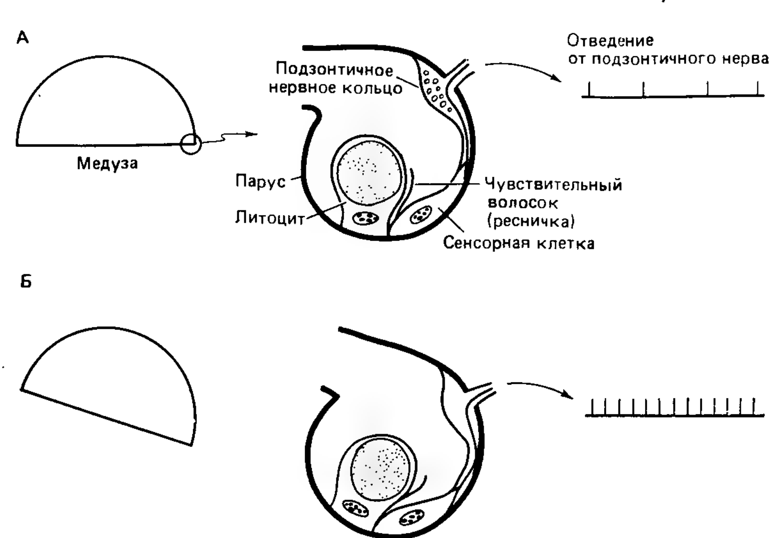


Рис. 15.3. Статоцист медузы в горизонтальном положении (А) и при наклоне (Б). (Singla, in: Alexander, 1979.)

жет заставить креветок располагаться в разных ориентациях соответственно результирующему действию магнитного и гравитационного полей.

С того времени как сами статоцисты, так и их гравирецепторная функция были выявлены во всех классах беспозвоночных (кроме насекомых). В действительности первыми многоклеточными сенсорными органами, возникшими в процессе филогенетического развития, были именно статоцист (для равновесия) и глазок (для зрения). Статоцисты имеются у кишечнополостных, например у медузы — на краю купола. Как показано на рис. 15.3, *статолит* находится внутри *литоцита*, который его секретирует. Рядом находится сенсорная клетка с ресничкой, которая в нормальном положении медузы не касается литоцита. Когда медуза наклоняется, литоцит под действием своего веса начинает давить на ресничку, заставляя ее изгибаться. Считается, что это возбуждает мембрану сенсорной клетки, индуцируя рецепторный потенциал и импульсы, которые распространяются по подзонтичному нервному кольцу и вызывают рефлексы, имеющие целью выправление ориентации организма. Поразительно, что все основные элементы сенсорной и моторной систем для оценки и удержания равновесия уже существуют столь близко к самой нижней ступеньке эволюционной лестницы!

Процесс преобразования был изучен на статоцисте моллюска *Hermissenda*. У этого слизня статоцисты располагаются

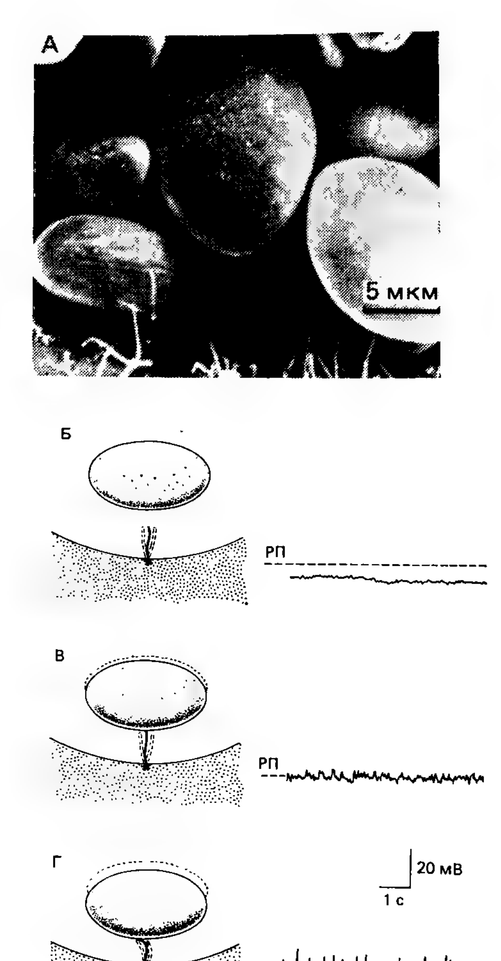


Рис. 15.4. А. Микрофотография статоциста моллюска *Hermissenda*, полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа; показаны статоконии, контактирующие с ресничками. Б—Г. Схема различных взаимоотношений статокониев с ресничками. Справа: отведения от волосковых клеток, демонстрирующие возрастание деполяризации и шумового напряжения с увеличением давления статокониев на реснички при большей скорости вращения животного. (Grossman et al., 1979.)

около глаз и оптических ганглиев. Вид внутренности статоциста с группой *статокониев* показан на микрофотографии (рис. 15.4), полученной с помощью сканирующего электронного микроскопа. Можно также видеть часть волосков, торчащих из сенсорных клеток, покрывающих стенки. Д. Элкон (D. Alkon)

и его сотрудники из Вудс-Хола производили внутриклеточную запись активности одиночных рецепторных клеток во время вращения экспериментального препарата. С увеличением центробежной силы наблюдалось повышение уровня шума на записях (рис. 15.4). Считается, что эти флуктуации обусловлены дробовым шумом, связанным со случайным характером процесса, приводящего к увеличению проводимости мембраны волосковой клетки. Эти флуктуации суммируются, создавая медленный деполяризационный рецепторный потенциал, вызывающий импульсы, частота которых нарастает по мере увеличения центробежной силы. Модель взаимодействий между статоконием и волосковой клеткой, которые могут обеспечить эти свойства, представлена на рис. 15.4Б—Г.

У ракообразных обнаружены статоцисты более сложного типа. У краба, например, имеется большой статоцист, который лежит против антеннального нерва, идущего от антенны к надглоточному ганглию. Статолит состоит из массы песчинок, слепленных вместе. Волоски, которые выступают из сенсорных клеток в полость, принадлежат к нескольким отчетливо различающимся типам (рис. 15.5). По внешнему виду их относят либо к *крючковидным*, либо к *нитевидным*. Некоторые из крючковидных волосков контактируют со статокониями, а некоторые оканчиваются свободно. Нитевидные волоски оканчиваются свободно в одной области статоциста. Как правило, волоски довольно длинные — до 800 мкм.

Активность аксонов этих сенсорных клеток регистрировали при различных условиях движения. Начиная с исследований Коэна (M. Cohen) в Орегоне в 1950 г., удалось получить довольно подробную картину активности клеток различного типа. Рецепторные клетки с крючковидными волосками, контактирующие со статолитом, дают медленно адаптирующиеся реакции на сгибание волоска (рис. 15.5). Поскольку статолит и стенки цисты являются трехмерными структурами, пространственная картина реакций всех сенсорных клеток, контактирующих со статолитом, обеспечивает животному трехмерное представление о его положении относительно силы тяжести. В отличие от крючковидных волосков нитевидные волоски отвечают на сгибание фазо-тонической реакцией (рис. 15.5). Поскольку эти волоски оканчиваются свободно, они в норме стимулируются движением жидкости внутри полости, вызываемым вращением животного, т. е. они чувствительны к угловому ускорению. Таким образом, различия в свойствах волосков и их взаимоотношениях со статолитом и движением жидкости позволяют статоцисту сигнализировать как о положении тела в гравитационном поле, так и о величине углового ускорения при вращении тела.

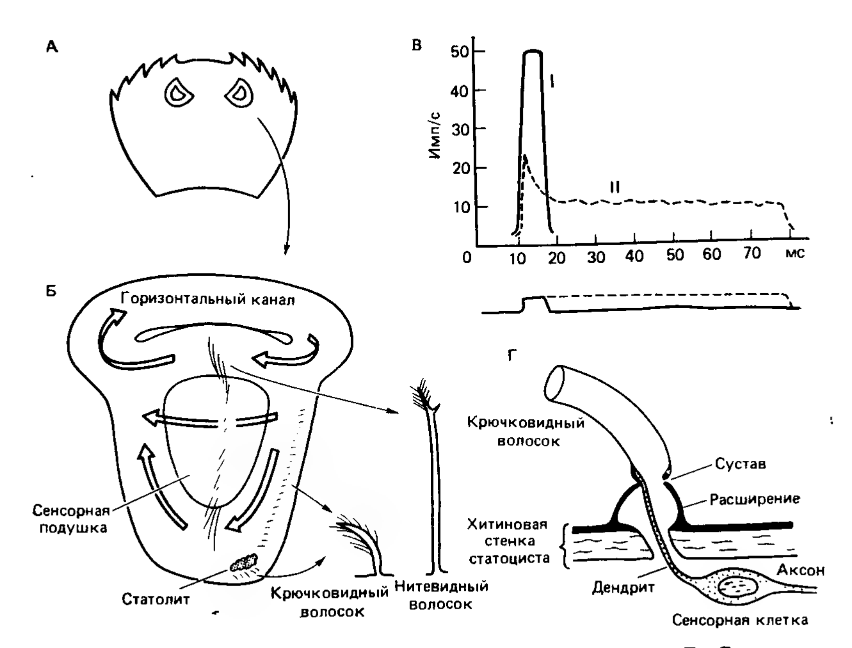


Рис. 15.5. Статоцисты омара. **А.** Расположение статоцистов. **Б.** Строение статоциста; показана разница между крючковидными и нитевидными волосками. **В.** Различия в свойствах реакции крючковидных (I) и нитевидных (II) волосков на сгибание. **Г.** Строение основания крючковидного волоска и его отношения с сенсорной клеткой. (Cohen, in: Markl, 1974, с изменениями.)

Другим беспозвоночным, имеющим статоцисты с такими же информационными возможностями, которые необходимы животным, передвигающимся быстро, является осьминог. В обоих случаях информация используется, чтобы вызвать рефлексы мускулатуры тела для поддержания равновесия. В состав этих рефлексов входят и компенсаторные движения глаз, которые позволяют животному поддерживать ориентацию глаз неизменной, несмотря на изменения положения тела. Все эти свойства имеют у позвоночных свои аналоги, развитые в еще большей степени.

Прежде чем закончить описание беспозвоночных, следует кратко остановиться на насекомых. Как уже отмечалось, у насекомых нет статоцистов; может показаться, что насекомым нужно путешествовать налегке, а статолиты представляют слишком большой груз, чтобы носить их с собой. Однако чувство равновесия для насекомых чрезвычайно важно, и соответствующую информацию им поставляет хитроумная система проприоцепторов. Эта система базируется на том же фундаментальном механизме волосковой клетки. Как показано на

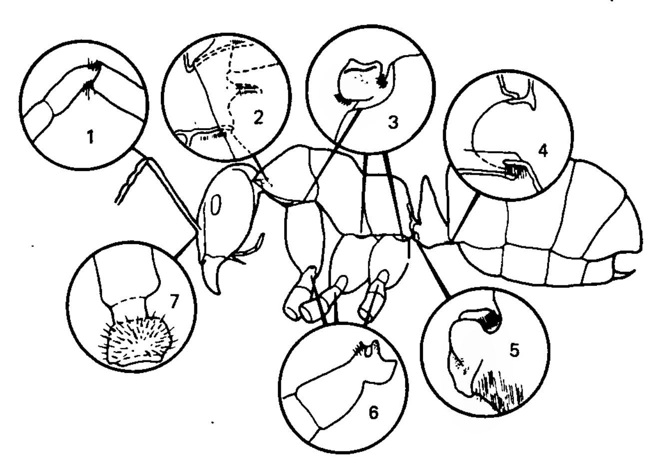


Рис. 15.6. Волосистые пластинки в различных сочленениях рабочего муравья. 1 — сочленение между первым и вторым антеннальными сегментами; 2 — шейное сочленение; 3 — коксальное сочленение; 4 — абдоминальное сочленение; 5 — стебельковое сочленение; 6 — сочленение между вертлугом и тазиком; 7 — сочленение между головой и антенной. (Markl, 1974.)

рис. 15.6, специализированные волосковые сенсиллы образуют *волосистые пластинки*, которые имеются в ряде сочленений. Было обнаружено, что волосковые клетки здесь чрезвычайно чувствительны к самым незначительным механическим смещениям. Благодаря этому получается, что действие силы тяжести на придатки тела определяет различные типы тонических реакций всего набора волосистых пластинок, формируя гравитационную систему отсчета для ориентирования мышечной активности насекомого. В определенном смысле весь экзоскелет насекомого выполняет функцию статолита других членистоногих и моллюсков, играя роль твердого материала, который оказывает стимулирующее действие на волоски; в обоих случаях гравитационную информацию поставляет весь пространственный комплекс тонически разряжающихся рецепторных клеток.

У насекомых имеется также механизм для восприятия вращения. У двукрылых насекомых для этой цели служат *жужжальца*. Они представляют собой два гантелевидных придатка, являющихся модифицированными задними крыльями. Когда насекомое летит, они быстро колеблются вверх и вниз. Изменения направления полета требуют поворота насекомого относительно своей оси, а это сопровождается появлением вращательных моментов и напряжений, которые стимулируют определенные волосковые клетки в основании жужжалец. Таким образом, способ получения информации об угловом ускорении с

помощью жужжалец в каких-то отношениях напоминает способ использования гироскопа для стабилизации самолетов и подводных лодок.

Позвоночные

Фундаментальность природы статоциста как детектора гравитации отражается в том факте, что аналогичная структура, называемая *отолитовым органом*, имеется и у всех позвоночных. Кроме того, с этим органом у них связаны один или несколько каналов для восприятия вращения, которые за их форму называют *полукружными каналами*. Вместе взятые, отолитовый орган и полукружные каналы образуют *вестибулярный аппарат*. В ходе эволюции отолитовый орган дал начало отростку, который превратился в орган слуха — *улитку*. Вся эта структура в целом имеет очень сложную геометрию, которую старые морфологи (возможно, будучи в замешательстве) окрестили лабиринтом, а поскольку все его части разграничены мембранами, весь аппарат называют также *мембранным лабиринтом*.

Ключевые этапы эволюции лабиринта представлены на рис. 15.7. На этих схемах также указана локализация рецепторных клеток. Отолитовый орган разделен на два мешочка — *саккулус* и *утрикулус*, и рецепторные клетки группируются в макуле каждого мешочка. Каждый полукружный канал имеет расширение (*ампулу*), внутри которого рецепторы группируются в гребешки.

Структура рецепторов. Сенсорные элементы вестибулярного аппарата были представлены схематически на рис. 15.2; более детально они показаны на рис. 15.8. Здесь мы опять убеждаемся во всемогуществе тонкого волоска как сенсорной структуры. От каждой волосковой клетки отходит простая ресничка, называемая *киноцилией*. Это настоящая ресничка, содержащая кольцо из 9 пар микротрубочек. Кроме того, от каждой волосковой клетки отходит какое-то число *стереоцилий*. Эти тонкие отростки заполнены цитоплазмой и заключены в трехслойную плазматическую мембрану; по форме они скорее похожи на микроворсинки, чем на настоящие реснички. Они всегда короче киноцилии и уменьшаются по высоте с удалением от нее (рис. 15.8).

Описанные выше черты строения присущи волосковым клеткам обеих макул отолитового органа и гребешков полукружных каналов. Но вспомогательные структуры, окружающие эти волоски, конечно, совершенно различны. В макулах поверх волосков лежат *отолиты*. Они в основном состоят из кристаллов карбоната кальция, называемых *отокониями*, которые склеены

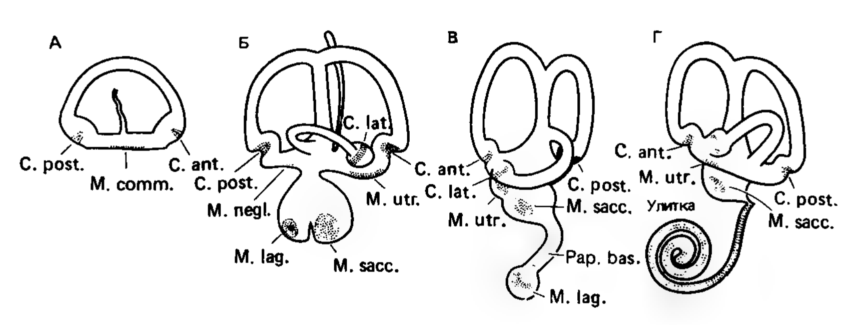


Рис. 15.7. Эволюция лабиринта позвоночных. **А.** Миксина. **Б.** Лягушка. **В.** Птица. **Г.** Млекопитающее. C. ant. — передний гребешок; C. lat — латеральный гребешок; C. post. — задний гребешок; M. comm. — macula communis; M. lag. — macula lagenae; M. negl. — macula neglecta; M. sacc. — макула саккулуса; M. utr. — макула утрнкулуса; Pap. bas. — базнлярный сосочек. (Wersäll, Bagger-Sjöbäck, 1974.)

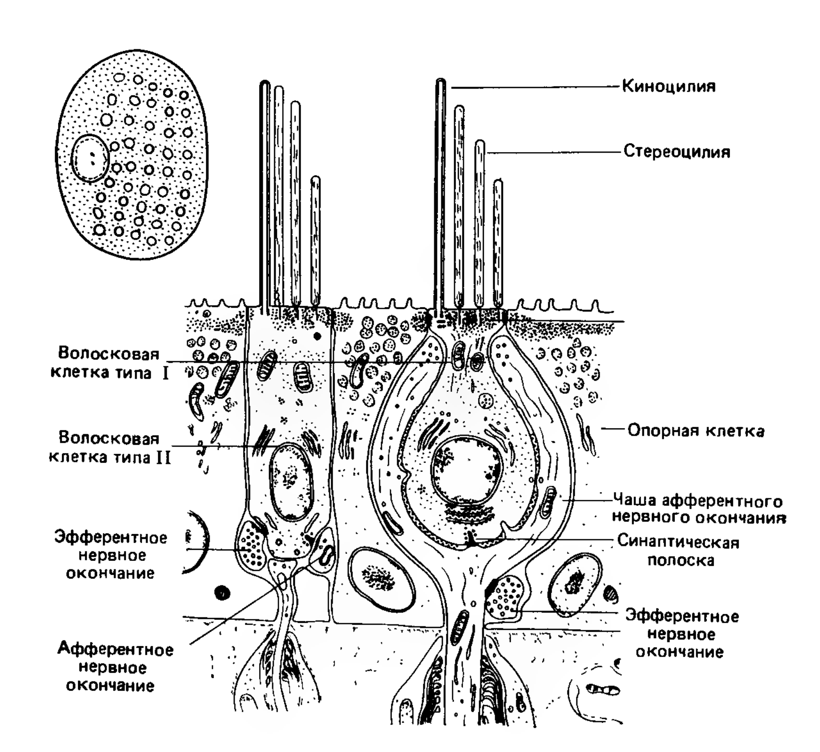
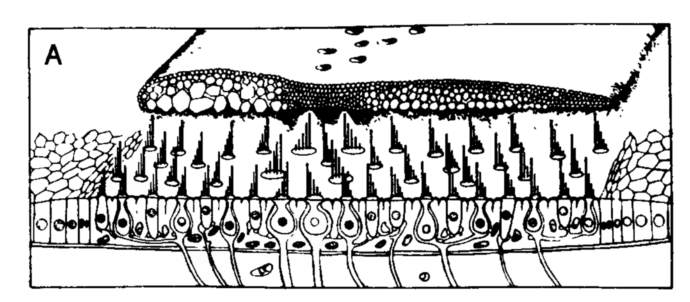


Рис. 15.8. Детали строения сенсорных клеток из лабиринта млекопитающих. Обратите внимание на два типа клеток, различающихся размерами афферентного окончания. Отдельно показано расположение единственной киноцилии по отношению к рядам стереоцнлий. (Wersäll, Bagger-Sjöback, 1974.)



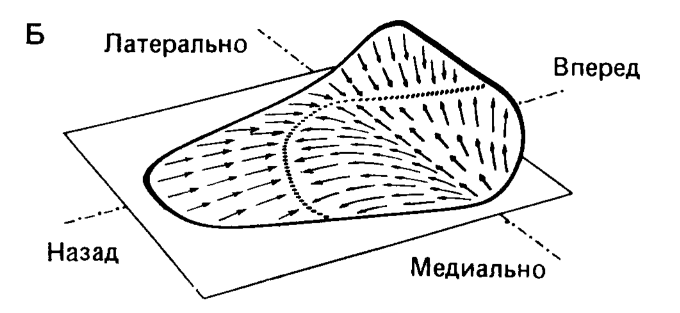
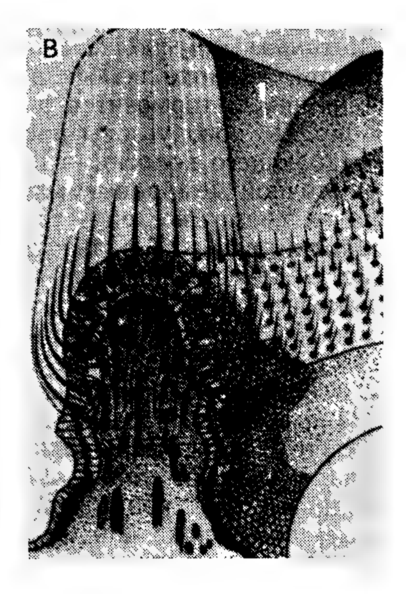


Рис. 15.9. Функциоиальная организация лабиринта. **А.** Макула с покрывающей ее отолитовой мембраной. **Б.** Различие ориентации волосков макулы. **В.** Гребешок ампулы; показано, как волоски выступают в желеобразный свод. (А — Spoendlin; Б — Lindeman, in: Wilson, Melvill-Jones, 1979; В — Wersäll, Bagger-Sjöbäck, 1974.)



вместе желеобразным веществом, образуя толстую *отолитовую мембрану* (рис. 15.9). В то же время в гребешках волоски входят в своего рода желеобразный свод, который простирается до другой стороны ампулы (рис. 15.9).

В связи с тем что киноцилия располагается с одной стороны от группы стереоцилий, вся группа волосков оказывается ориентированной в направлении киноцилии. Каждая совокупность рецепторов имеет характерную ориентацию. Как показано на рис. 15.9, в макуле саккулуса по разные стороны от средней линии волоски ориентированы в противоположные стороны. В макуле утрикулуса волосковые клетки ориентированы радиально по направлению к периметру, где ориентация меняется на противоположную. Вследствие этого движения головы, приводящие к смещению отолитовых мембран и верхушек гребешков, вызывают не просто массовое и сходное возбуждение соответствующих рецепторов. Эта ситуация отлично отражена в следующей цитате из О. Левенштейна (O. Loewenstein):

«При теоретическом выяснении функций лабиринта Майгинд (Mygind) сравнивал макулу со сжатой кистью руки, держащей твердый предмет причудливой формы. Когда этот предмет поворачивается на ладони, мы замечаем изменения в совокупности контактов с его сложной поверхностью и точно локализуем места контакта... В этой ситуации тактильному чувству, основанному на работе случайной по виду сети из нервных окончаний, удается осуществлять распознавание образов; но тогда упорядоченная схема из ориентированных сенсоров макулы должна делать это еще лучше. Разница состоит в том, что тактильные ощущения мы осознаём, а об афферентных сигналах из лабиринта не получаем никакого представления.»

Механизмы преобразования. Волосковые клетки возбуждаются при наклоне волосков в направлении от стереоцилий к киноцилиям и тормозятся при смещении в противоположную сторону. По поводу зоны преобразования механического стимула, сгибающего волоски, в изменения электрического потенциала клеточной мембраны было высказано много предположений. Одна из возможностей — то, что это происходит на мембране киноцилии или в базальном тельце у ее основания (см. рис. 15.8). С другой стороны, высказывались предположения, что возникновение реакций может быть связано и со стереоцилиями.

Этот вопрос был подвергнут непосредственному исследованию в недавних экспериментах А. Хадспета и Р. Джекобса (A. Hudspeth, R. Jacobs) в Калифорнийском технологическом институте. Они изолировали саккулус лягушки-быка и стимулировали волоски маленькими зондами, регистрируя внутриклеточными электродами потенциалы волосковой клетки. Типичные записи показаны на рис. 15.10. Затем с помощью очень тонких микроскальпелей удаляли киноцилию; было обнаружено, что реакция при этом не меняется. Стимуляция одной киноцилии реакций не вызывала. Был сделан вывод, что структурой, ответственной за процесс преобразования в волосковой клетке, являются стереоцилии. Ученые предположили, что киноцилии передают механический стимул стереоцилиям и, воз-

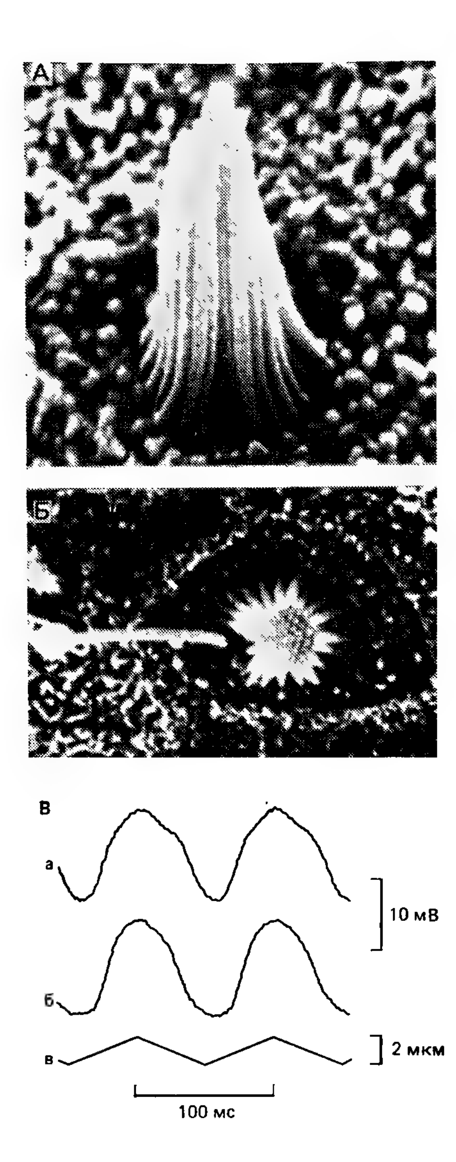


Рис. 15.10. Эксперименты, показывающие, что в волосковых клетках рецепторный потенциал генерируется стереоцилиями. **А.** Полученная с помощью сканирующего электронного микроскопа фотография, на которой показана группа стереоцилий одной волосковой клетки после удаления единственной киноцилии. **Б.** Вид сверху, демонстрирующий, каким образом эта киноцилия (слева) была отогнута и удалена. **В.** Сходные рецепторные потенциалы, отведенные от нормальной волосковой клетки (а) и от волосковой клетки с отогнутой киноцилией (как на Б). Стимуляция — периодические отклонения пучка волосков вибрирующим щупом (в). (Hudspeth, Jacobs, 1979.)

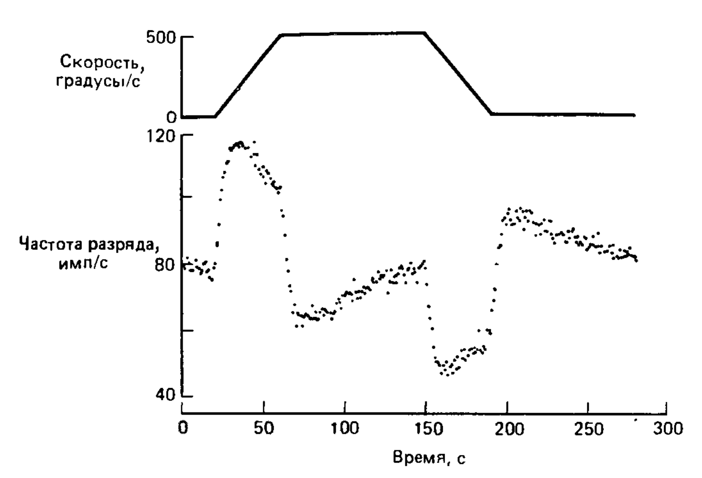


Рис. 15.11. Реакции на вращение (угловое ускорение) всего животного (саймири), зарегистрированные в одиночных сенсорных волокнах полукружных каналов. (Fernandez, Goldberg, 1976.)

можно, участвуют в ориентировании волосковой клетки (о котором говорилось выше).

В отличие от волосковых клеток беспозвоночных, которые сами дают начало аксонам, у волосковых клеток позвоночных нет аксонов. Градуальная реакция рецепторов передается на окончания сенсорных волокон через химические синапсы. Недавние исследования показали, что эту передачу можно блокировать обычными методами, увеличивая концентрацию Mg^{2+} и уменьшая концентрацию Ca^{2+}. Как показано на рис. 15.8, некоторые волосковые клетки (тип II) контактируют с мелкими сенсорными окончаниями, тогда как другие (тип I) охвачены крупными окончаниями. Смысл этого различия пока неясен.

Сенсорные сигналы. Электрофизиологические исследования выявили связь между движениями головы и сигналами, передаваемыми по нервным волокнам. Для этого потребовалось разработать специальные держатели, позволяющие вращать животное вместе с регистрирующей аппаратурой. Типичные результаты, полученные таким путем С. Фернандесом и Дж. Голдбергом (С. Fernandez, J. Goldberg) в Чикаго, представлены на рис. 15.11. Прежде всего обратите внимание на высокую импульсную активность исследуемых волокон в состоянии покоя; такой высокий «уровень отсчета» означает, что система может точно сигнализировать о торможении наравне с возбуждением. При малом постоянном угловом ускорении (наклонная часть записи стимула) частота импульсации нарастает до относительно стабильного уровня. Считается, что это отражает давление сместившейся эндолимфы на свод (купулу) гребешка, амплитуда смещения которого определяется балансом между инерциальными силами жидкости и упругими силами, стремящимися вернуть свод в исходное положение. Когда достигается постоянная скорость, импульсация возвращается к уровню покоя после временного снижения (undershoot). Математически это соответствует тому, что реакция определяется интегрированием углового ускорения, вследствие чего сигнал становится пропорциональным угловой скорости головы. Осуществляя это, вестибулярный механизм точно выполняет математические операции, используя механические и электрические компоненты, как это делает аналоговый компьютер. При замедлении возникают сигналы противоположного знака — частота импульсов опускается ниже уровня покоя.

Центральные вестибулярные пути

Аксоны, по которым сигналы от волосковых клеток передаются в центральную нервную систему, образуют часть восьмого черепного нерва. У большинства млекопитающих, включая человека, этих волокон удивительно мало, всего примерно по 20 000 на каждой стороне. Они входят в ствол мозга и оканчиваются в нескольких больших скоплениях клеток, называемых *вестибулярными ядрами*. Как показано на рис. 15.12, оттуда берут начало три главных проекционных системы. Мы обсудим каждую из них.

Вестибуло-спинальная система. Волокна, которые проецируются в спинной мозг, образуют вестибуло-спинальный путь. Он делится на две ветви — медиальную и латеральную. Медиальная ветвь состоит из волокон, которые берут начало в большей части вестибулярных ядер и объединяются вблизи средней линии, образуя *медиальный продольный пучок*. Нисходящие волокна оканчиваются в передних сегментах спинного мозга, где они контактируют с мотонейронами, управляющими мускулатурой шеи и туловища. В то же время волокна, связанные с мотонейронами, управляющими мышцами конечностей, берут начало в латеральных вестибулярных ядрах и спускаются по латеральной ветви. Хотя эти вестибулярные пути обслуживают рефлекторные механизмы, которые относятся к части IV этой книги, мы обсудим их здесь, так как они важны для понимания сенсорных функций центральных вестибулярных путей.

Основной подход к анализу вестибулярных влияний на мускулатуру тела состоит в электрическом раздражении одиночными импульсами вестибулярного нерва или вестибулярных ядер и регистрации реакций одиночных спинальных нейронов. Это позволяет нейрофизиологу узнать, каким является исследуемое синаптическое действие — возбуждающим или тормозным,

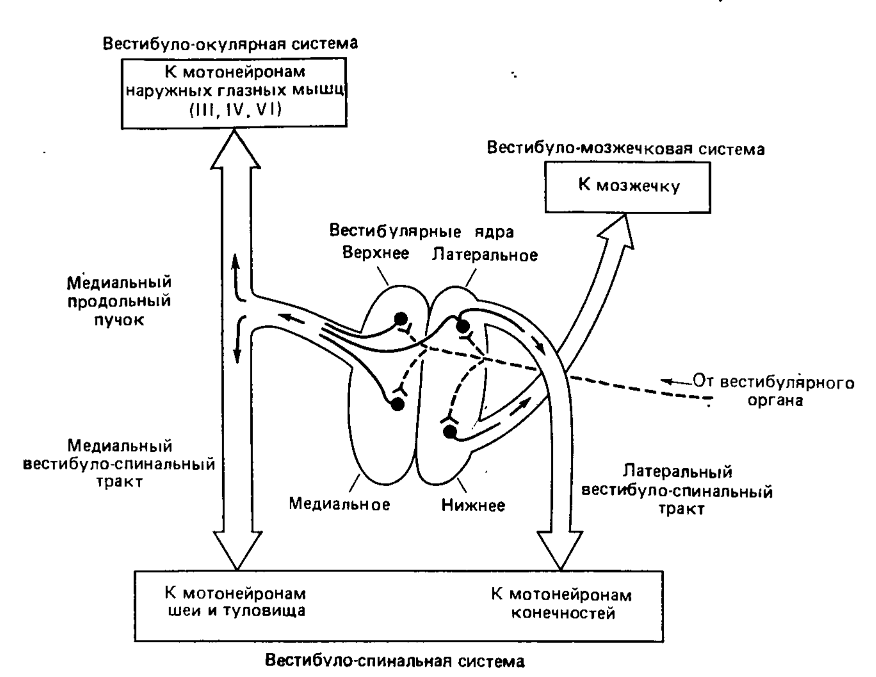


Рис. 15.12. Подразделение вестибулярных ядер и их выходные связи с различными частями мозга. (Carpenter, 1976, с изменениями.)

и как оно осуществляется — моносинаптически или через интернейроны. Большая часть такой работы была проведена В. Уилсоном (V. Wilson) и его сотрудниками в Рокфеллеровском университете. Краткий итог последних исследований с использованием этого метода представлен на рис. 15.13. Из этой схемы можно сделать следующие важные выводы. 1) Макула проецируется главным образом (но не исключительно) в латеральный тракт, а гребешки каналов — в медиальный. 2) Латеральный тракт участвует главным образом в регуляции мотонейронов конечностей, а медиальный — в регуляции мотонейронов мышц шеи и туловища. 3) Все без исключения волокна латерального тракта — возбуждающие, тогда как медиальный тракт содержит как возбуждающие, так и тормозные волокна. 4) В спинном мозге волокна латерального тракта воздействуют на мотонейроны конечностей через возбуждающие или тормозные интернейроны; другими словами, эти пути дисинаптические. В отличие от этого волокна медиального тракта оказывают прямые моносинаптические возбуждающие или тормозные влияния на мотонейроны мышц шеи и туловища.

Представленные на рис. 15.13 пути составляют разветвленную систему, посредством которой вестибулярные входы могут

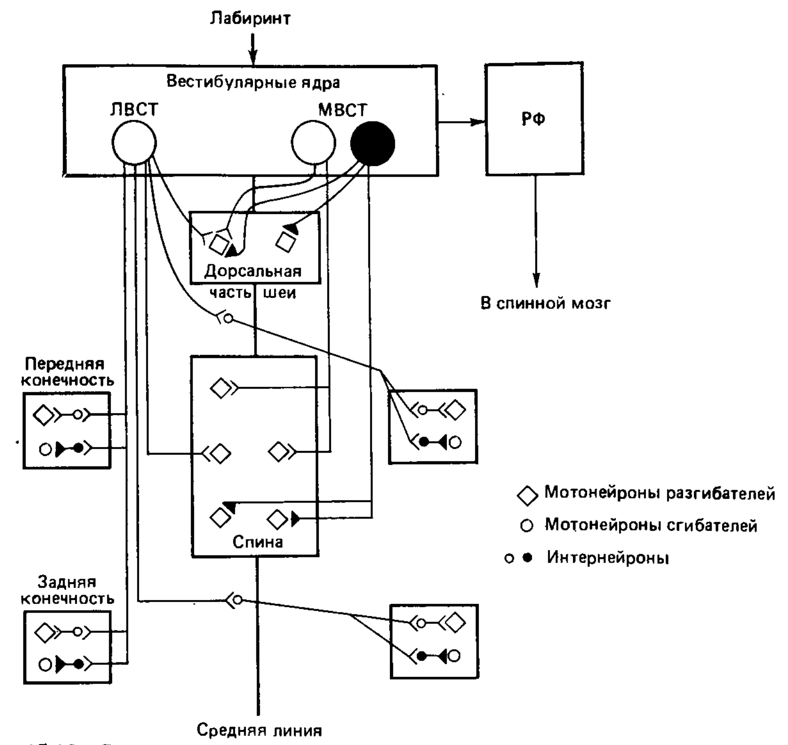


Рис. 15.13. Схемы связей, образуемых медиальным (МВСТ) и латеральным (ЛВСТ) вестибуло-спинальными трактами. Светлые значки соответствуют возбуждающим нейронам, зачерненные — тормозным нейронам. РФ — ретикулярная формация. (Wilson, Melvill-Jones, 1979.)

регулировать состояние мускулатуры тела для сохранения ориентации в пространстве. Если продолжить аналогию между вестибулярной рецепторной поверхностью и ладонью, то центральную систему, изображенную на рис. 15.13, можно рассматривать как внутреннее нейронное представительство этой ладони, позволяющее мышцам тела «чувствовать» изменения, происходящие в рецепторах, и соответствующим образом регулировать свое сокращение.

На рис. 15.13 отражено различие между мышцами головы и тела, существенное для понимания вестибулярных рефлексов. Главный момент — это то, что голова, в которой находится вестибулярный аппарат, связана с шеей, шея — с туловищем, а туловище — с конечностями. Таким образом, шейные рефлексы являются связующим звеном между движениями головы и туловища с конечностями. Эти рефлексы впервые были систематически изучены Р. Магнусом (R. Magnus) в Нидерландах

в начале этого века. Современные исследования привели к представлению об этих рефлексах как о сервосистеме для стабилизации головы в пространстве. Шейные рефлексы работают как замкнутая система с отрицательной обратной связью; поскольку мышцы шеи прикреплены к голове, их реакции на стимуляцию лабиринта стремятся вернуть голову в нормальное положение и уменьшить стимуляцию. Эти рефлексы, как правило, являются обязательными и неосознаваемыми, что согласуется с прямыми синаптическими путями, показанными на рис. 15.13. Напротив, мышцы туловища и конечностей состоят в изменчивых отношениях с положением головы благодаря связи через шею. Возможно, именно поэтому в вестибулярной системе имеются как возбуждающие, так и тормозные волокна и синаптическая передача осуществляется как через возбуждающие, так и через тормозные интернейроны (рис. 15.13). Взаимодействие влияний лабиринтных и шейных рефлексов на конечности представлено на рис. 15.14.

Вестибуло-окулярная система. Вестибулярная система играет центральную роль в регуляции движений глаз. Это необходимо для сохранения стабильного изображения на сетчатке, несмотря на движения тела. Важность стабилизации изображения наглядно проявляется в характере ходьбы птиц, голова которых кажется при этом преувеличенно дергающейся. На самом деле, как показал анализ кинозаписи этих движений, при каждом шаге голова остается почти совершенно неподвижной по отношению к окружающему пространству, а тело плавно движется под ней. Это позволяет животному сохранять максимальную чувствительность к движениям в поле зрения во время собственного перемещения. Считается, что такая стабилизация осуществляется упомянутыми выше шейными рефлексами. Возможно, что аналогичные, но менее очевидные механизмы имеются и у млекопитающих.

Движениями глаз управляет группа из шести наружных глазных мышц; их расположение указано на схеме (рис. 15.15). Совместные координированные движения обоих глаз называют *содружественными движениями*; очевидно, что это требует тонкой координации активности обеих групп наружных глазных мышц.

Мы можем получить какое-то представление о принципах этой координации, рассмотрев упрощенно движения только в пределах горизонтальной плоскости. Предположим, что мы фиксируем взглядом некоторую точку, а затем переводим взор влево на другую точку, не двигая при этом головой. Запись этого механического сдвига глаз будет такой, как показано на рис. 15.15. Это движение в горизонтальной плоскости реализуется путем сокращения наружной прямой мышцы и расслабле-

Рис. 15.14. Схемы взаимодействия лабиринтных и шейных рефлексов в случаях управления конечностями при различных положениях тела. (Roberts, in: Wilson, Melvill-Jones, 1979.)

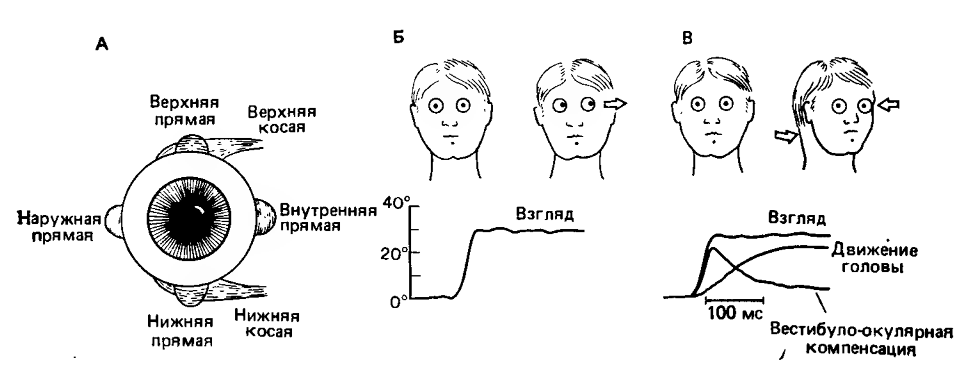


Рис. 15.15. Наружные глазные мышцы. **А.** Расположение шести мышц вокруг правого глазного яблока. **Б.** Скачкообразное (саккадическое) движение глаза, вызванное активностью нисходящих волокон моторной системы. **В.** Компенсаторные движения глаз для сохранения зрительной фиксации при движении головы; они обеспечиваются вестибуло-окулярным рефлексом. (Morasso et al., in: Wilson, Melvill-Jones, 1974.)

ния внутренней прямой мышцы левого глаза и противоположной активации мышц правого глаза. Подобное сочетание скачкообразных (*саккадических*) движений глаз с неподвижностью головы характерно для таких видов деятельности, как чтение или рассматривание близких предметов. Эти движения управляются волокнами, нисходящими из фронтальных зрительных областей коры мозга к экстраокулярным мотонейронам, без вмешательства вестибулярной системы.

Теперь рассмотрим случай, когда взгляд обоих глаз направляется на новую точку поля зрения, а голова при этом движется, чтобы перевести эту точку в центр поля зрения, сохраняя нормальное симметричное положение глаз. В этом случае взгляд может остаться фиксированным в новом положении только при наличии компенсаторных движений глаз, направленных в сторону, противоположную вращению головы. Относительные движения глаз и головы показаны на рис. 15.15. Компенсаторные движения глаз определяются вестибуло-окулярным рефлексом. Для движений в горизонтальной плоскости на рис. 15.16 показана сеть, которая связывает афференты из горизонтальных каналов с мотонейронами, управляющими внутренней и наружной прямыми мышцами глаз. Эта сеть работает без привилегий, даваемых зрительной или какой-либо другой сенсорной обратной связью; в терминологии теории систем можно сказать, что это *рефлекс с разомкнутой петлей*, в отличие от описанных ранее «замкнутых» шейных рефлексов.

Сеть, изображенная на рис. 15.16, представляет собой дисинаптический путь от вестибулярных афферентов к экстраокулярным мотонейронам. Этот путь дополнен полисинаптически-

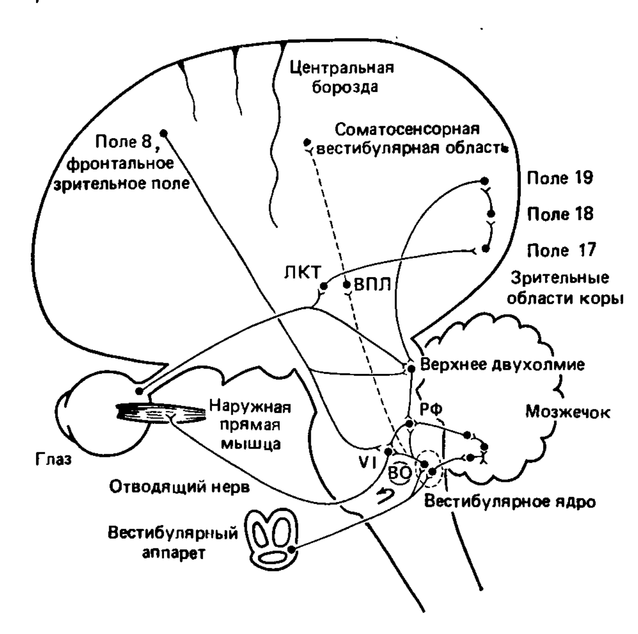


Рис. 15.16. Схема путей, участвующих в управлении движениями глаз. Для простоты показано только управление наружной прямой мышцей. Схемы управления другими наружными глазными мышцами аналогичны этой. VI — ядро отводящего нерва; РФ — ретикулярная формация; ЛКТ — латеральное коленчатое тело; ЗВЛ — задне-вентральное латеральное ядро таламуса; ВО — вестибуло-окулярный рефлекс. (По Robinson, Gouras, Schmidt, Brodal и другим источникам.)

ми связями через *ретикулярную формацию*, что также характерно и для вестибуло-спинальной системы. Дисинаптический путь может обеспечить быструю передачу, необходимую для управления движениями глаз.

Может показаться, что пути такого рода «жесткие» и неизменные. Однако многие свидетельства указывают на то, что связи в этой системе чрезвычайно пластичны. Например, после удаления одного лабиринта способность обезьян выполнять сложные локомоторные задачи падает до нуля, но затем медленно восстанавливается; это восстановление, по-видимому, базируется на установлении новых или более эффективных синаптических связей. Более эффектна ситуация, когда люди надевают очки с призмами, которые переворачивают поле зрения вверх ногами; сначала человек становится беспомощным и не может ориентироваться, но постепенно научается передвигаться почти нормально. Это подразумевает значительную перестройку синаптических путей, обслуживающих вестибулярные рефлексы. Недавние микроэлектродные исследования одиноч-

ных нейронов, выполненные в нескольких лабораториях, позволили документально показать наличие пластических изменений в синаптических связях внутри центральных вестибулярных путей после удаления различных компонентов системы.

Вестибуло-мозжечковая система. Важность вестибулярной системы для сенсомоторной координации отражается далее в тесных отношениях между вестибулярными путями и мозжечком (рис. 15.16). Мы будем обсуждать эти отношения и функции позднее в главе 22.

Вестибулярная кора. Некоторое небольшое число волокон выходит из вестибулярных ядер и оканчивается в одной маленькой зоне вентрального заднего ядра таламуса. Отсюда имеется проекция в одну небольшую зону в области лицевой части соматосенсорной коры (см. рис. 15.16, а также 13.17). Напрашивается предположение, что эта вестибулярная кора имеет отношение к осознаваемому восприятию равновесия и движения, определяемому вестибулярными входами. Другие работы указывают на то, что у ряда исследованных видов животных вестибулярными таламическими входами обеспечены и иные области коры, включая соматосенсорную область передних конечностей и височную долю. Следует отметить еще, что в дополнение к этим сенсорным зонам имеется также специфическая и хорошо известная область лобной доли, которая содержит клетки, управляющие упомянутыми выше произвольными движениями глаз. Ее называют фронтальной зрительной областью; электрическая стимуляция этой области вызывает содружественные движения глаз к противоположной стороне. На рис. 15.16 суммированы данные по этим корковым сенсорным и моторным зонам у человека.

Вестибулярная система и невесомость

Мы живем в космическую эпоху. Наиболее эффектимым сенсорным впечатлением космического полета является влияние невесомости на чувство равновесия. Доктор Дж. Кервин (J. Kerwin), находившийся на борту «Скайлэба-2» в 1973 г. в качестве первого американского астронавта-врача, описал это впечатление следующими словами:

«...Я бы сказал, что вообще не было никакого вестибулярного ощущения верха. Я не имел абсолютно никакого понятия о том, где находится Земля в какой-то момент, если я не смотрел на нее. Я не имел никакого понятия о положении одного отсека космического корабля относительно другого в понятиях «выше или ниже»... То, что представишь себе как верх, то и будет верхом. Освоившись с этим за несколько дней, начинаешь развлекаться этим все время... Это изумительное чувство — ощущать свою власть над пространством вокруг себя. При закрывании глаз все исчезает. Тело кажется теперь планетой, предоставленной самой себе, и совершенно не знаешь, где находится внешний мир».

Как явствует из приведенной цитаты, к условиям невесомости астронавты привыкают быстро, в течение нескольких дней, и находят этот опыт весьма приятным и интригующим (если не считать отдельных случаев тошноты при движении). Такая способность к адаптации представляется удивительной, если учесть, что вестибулярная система и другие системы, участвующие в формировании чувства равновесия, эволюционировали в течение миллионов лет, никогда не попадая в подобные условия.

Некоторые указания на природу адаптационных нервных процессов, имеющих место во время полета, дает поведение астронавтов после возвращения на Землю. В простом эксперименте, проведенном Дж. Хорником (J. Hornick) и его сотрудниками, астронавтов тестировали на способность стоять, поставив одну ногу перед другой, на узком брусе разной ширины, от 1,9 до 5,7 см, а также на полу. Пилот «Скайлэба-3» продемонстрировал типичное снижение способности стоять на сравнительно узком брусе с открытыми глазами спустя день после приземления и возвращение к норме в последующие дни. Способность удерживать равновесие, стоя с закрытыми глазами, оказалась сниженной на длительное время даже в случае самого широкого бруса; спустя день после приземления пилот едва мог стоять с закрытыми глазами даже на полу, но тут норма восстановилась уже к следующему тестированию.

Эти данные ясно свидетельствуют о том, что продолжительное пребывание в невесомости (8—10 недель) оказывает влияние на механизмы поддержания позы. Возможно, что в этом играет роль несколько систем. Во-первых, мышцы ног во время полета в какой-то степени атрофируются без употребления, что может сказываться на способности стоять в самый первый период восстановления. Во-вторых, мышечно-сухожильные рефлексы находятся в гиперактивном состоянии; это может вызвать нарушение координированной работы мышц при стоянии. Наконец, было высказано предположение, что в течение полета некоторый «паттерн-центр» в центральной нервной системе подвергается изменениям, связанным с привыканием к полету, и при возвращении на землю должны произойти обратные изменения. Указанный паттерн-центр интегрирует сигналы от вестибулярного органа, мышечных и сухожильных рецепторов, а также механорецепторов кожи и глубоких структур. Он представляет собой распределенную систему для поддержания стоячей позы. Способность всей этой системы приспосабливаться к переходам от нормальной силы тяжести к нулевой согласуется с удивительной степенью пластичности, которая свойственна нервным сетям вообще и уже демонстрировалась, в частности, для вестибулярной системы (см. выше о вестибуло-окуляр-

ной системе). Можно надеяться, что в недалеком будущем представится возможность проверить эту гипотезу экспериментально и на животных, и на людях в процессе дальнейших космических полетов.

Литература

Alexander R. McN., 1979. The Invertebrates, Cambridge, Cambridge University Press.
Carpenter M. B., 1976. Human Neuroanatomy, Baltimore, Williams and Wilkins.
Fernandez C., Goldberg J. M. (1976). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics, J. Neurophysiol., **39**, 996—1008.
Grossman Y., Alkon D. L., Heldman E. (1979). A common origin of voltage noise and generator potentials in statocyst hair cells, J. Gen. Physiol., **73**, 23—48.
Homick J. L., Reschke M. F., Miller E. F. II, 1977. The effects of prolonged exposure to weightlessness on postural equilibrium. In: Biomedical Results from Skylab (ed. by R. S. Johnston and L. F. Dietlein), Washington, D. C., National Aeronautics and Space Administration, pp. 104—112.
Hudspeth A. J., Jacobs R. (1979). Stereocilia mediate transduction in vertebrate hair cells, Proc. Natl. Acad. Sci., **76**, 1506—1509.
Kerwin J. P., 1977. Skylab 2 crew observations and summary. In: Johnston and Dietlein (eds.) op. cit., pp. 27—29.
Loewenstein O. E. (1974). Comparative morphology and physiology. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. VI/I, Vestibular System, Part 1, Basic Mechanisms (ed. by H. H. Kornhuber), New York, Springer, pp. 75—123.
Markl H., 1974. The perception of gravity and of angular acceleration in invertebrates. In: Kornhuber (op. cit.), pp. 17—74.
Wersäll J., Bagger-Sjöbäck D., 1974. Morphology of the vestibular sense organ, In: Kornhuber (op. cit.), pp. 123—170.
Wilson V. J., Melvill-Jones G., 1979. Mammalian Vestibular Physiology, New York, Plenum.

Рекомендуемая дополнительная литература

Precht W. (1979). Vestibular mechanisms, Ann. Rev. Neurosci., **2**, 265—289.

16
Слух

Органы чувств, которые мы рассматривали, широко распространены в животном мире. Информацию о молекулах и химических веществах, о физической внешней среде, о состоянии мышц и пространственной ориентации можно считать обязательной для любого многоклеточного организма, ведущего активную жизнь. Теперь мы познакомимся с менее распространенным типом информации. Слух, т. е. чувствительность к звукам, свойствен главным образом насекомым и позвоночным. Разумеется, это не значит, что он менее важен; напротив, виды, обладающие этим чувством, используют его весьма эффективно с разными целями, например чтобы избегать хищников, находить себе пару, общаться с другими особями. И вряд ли можно сомневаться, что у людей слух послужил ключом для развития речи и через нее — значительной части нашей культуры.

Хорошо начать рассмотрение этой модальности с некоторых определений. Слух в самом широком понимании — это чувство звука. В общем виде звук состоит из волн сжатия воздуха или воды. Звуковые волны создаются множеством разнообразных естественных явлений, в том числе многими движениями животных, например взмахами крыльев или топотом копыт. Такие звуки очень важны: когда они предупреждают о приближении хищника, то решается вопрос жизни или смерти.

Механизмы, которые развились у животных, чтобы издавать звуки для общения, будут рассмотрены в главе 24. Здесь же мы отметим, что звуки очень широко варьируют по частоте; диапазон их для разных животных показан на рис. 16.1. У некоторых видов этот диапазон сравнительно узок (у сверчков, лягушек, птиц). В некоторых случаях они распространяются на чрезвычайно низкие частоты (у рыб, китов и дельфинов, у человека). К самым низким частотам относятся вибрации, которые служат стимулами для разного рода механорецепторов, а также для слуховых рецепторов. Некоторые виды животных способны ощущать чрезвычайно высокие частоты, доходящие до 100 кГц (различные млекопитающие и насекомые). Интересно сравнить длину волн при этой частоте (не-

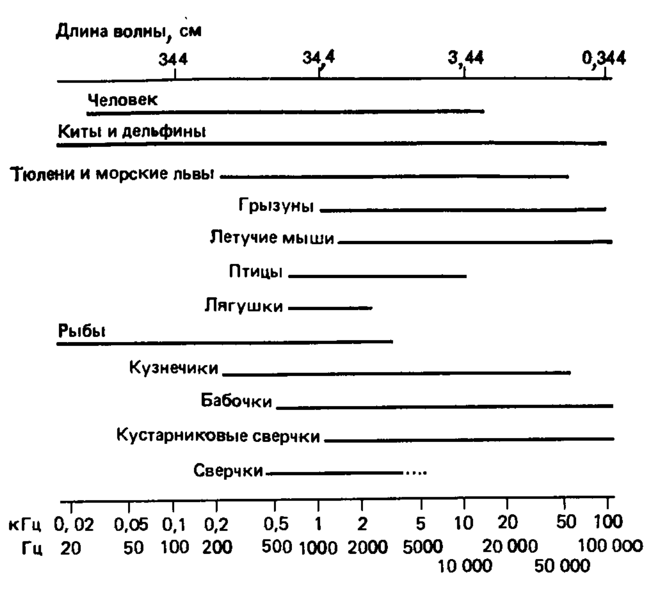


Рис. 16.1. Диапазон слуха у разных животных. (Lewis, Gower, 1980.)

сколько миллиметров) с длиной волн при крайне низких частотах (около 6 м). Наконец, некоторые виды обладают очень широким диапазоном слуха (особенно киты и дельфины, а также человек). Внутри этих диапазонов многие животные, как мы увидим, настроены на определенные частоты, особенно важные для их поведения.

Современные исследователи слуха пользуются изощренными приборами и очень точными математическими методами, причем многие результаты выражаются в терминах децибелов, спектров мощности, графиков Боде и других понятий, трудных для понимания начинающих. Поэтому мы займемся только структурой и свойствами разного рода слуховых рецепторов и центральными нервными сетями, служащими для переработки слуховой информации.

Беспозвоночные

Беспозвоночные в большинстве своем чувствительны к низкочастотным вибрациям, исходящим из их окружения. Обычно эти вибрации обусловлены звуками, такими как раскаты грома или шаги животного, сигнализирующие об опасности и вызывающие общее вздрагивание или реакцию избегания. Такие вибрации у большинства животных воспринимаются механорецепторами соматосенсорной и проприоцептивной систем без дальнейшей специализации.

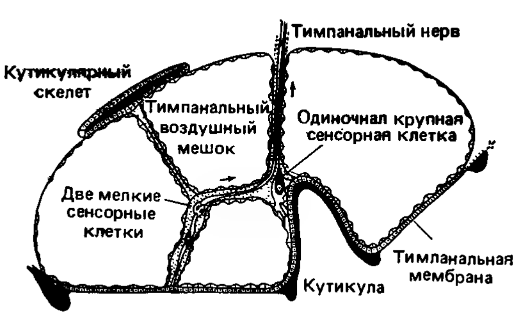


Рис. 16.2. Поперечный разрез через тимпанальный орган бабочки-совки (Treat, Roeder, in: Gordon, 1970).

Слуховые рецепторы

У насекомых развились специальные рецепторы низкочастотных звуков. Один из типов таких рецепторов — *бороздчатые волоски*. Это своего рода волосковые сенсиллы, расположенные на придатках, именуемых *церками*. Рецептор другого типа называется *джонстоновым органом*. Он лежит у основания антенны и состоит из полости, через которую протянуты одна или несколько удлиненных сенсорных клеток — *хордотональных сенсилл*. Бороздчатые волоски и джонстоновы органы чувствительны к звукам приблизительно до 2 кГц (жужжание средней частоты).

Рецепция истинно «слуховых» звуков высоких тонов обнаружена только у некоторых насекомых. Рецепторами служат *тимпанальные органы*. Они действуют как уши у позвоночных, с той разницей, что заметно отличаются по строению и функциональным свойствам. Кроме того, «уши» насекомых могут находиться во многих различных местах: на антеннах (у мух), на груди (у бабочек), на брюшке (у жуков) или на ногах (у саранчи). Собственно говоря, тимпанальный орган представляет собой видоизмененное входное отверстие в трахейную систему, которая служит для дыхания. Он состоит из тонкой кутикулярной перепонки, называемой *тимпанальной мембраной*, которая натянута над воздушной полостью, образуя нечто вроде барабана. Звуковые волны создают вибрации этой мембраны, которые воспринимаются хордотональными сенсиллами, одним своим концом прикрепленными к мембране (рис. 16.2). Сенсилла бывает одна или же их может быть до тысячи. Независимо от того, сколько их, каждая сенсилла содержит биполярный сенсорный нейрон с ресничкой на одном конце; ресничка прикреплена к нижней стороне тимпанальной мембраны сложным сочленением. Различия в строении этого сочленения и в резонансных свойствах тимпанальной мембраны придают раз-



Рис. 16.3. Кривые настройки для одиночных слуховых нервных волокон у сверчка. (Markovich, in: Elsner, Popov, 1978.)

ную частотную настройку тимпанальным органам у различных видов.

Обычный способ изучения слуховых рецепторов состоит в регистрации активности отдельных клеток и в определении той интенсивности стимула, какая требуется для получения порогового ответа при разных частотах чистых тонов. Таким образом получают то, что называется *кривой настройки*. На рис. 16.3 показаны типичные результаты отведения активности от одиночных волокон рецепторных клеток у сверчков. У этого животного обнаруживаются ответы двух классов. Один класс имеет низкий порог при средней частоте около 5 кГц, но порог быстро повышается на соседних частотах. Про такие клетки говорят, что их *лучшая*, или *характеристическая*, *частота* лежит около 5 кГц и что они *остро настроены*, или обладают *узкими полосами*. Пение, которым сверчки общаются друг с другом, имеет частоту около 5 кГц; таким образом, эти рецепторы, по-видимому, приспособлены для слушания этой песни.

Характер такого пения и его двигательные механизмы будут рассмотрены в главе 24. Здесь же укажем просто, что песня состоит из звуковых пачек (*стрекотания*), повторяемых через разные промежутки времени. Таким образом, основной переменной величиной в передаче информации служит амплитудная модуляция сигнала. Тимпанальные рецепторы адаптируются медленно, что обеспечивает точную рецепцию и кодирование изменений в амплитуде и длительности сигнала. Имеют значение также некоторые другие свойства рецепторов. Одно из них состоит в том, что ответ рецептора меняется в соответствии с логарифмом интенсивности стимула. Другое свойство заключается в том, что разные рецепторы обладают на своих лучших частотах разными порогами. Эти два свойства создают основу для *различения интенсивности* и наряду с этим

для способности определять расстояние до призывающего сверчка. Наконец, строение тимпанального органа (см. рис. 16.2) придает рецепции сигнала дирекциональность, благодаря чему сверчок может *локализовать звук*. Таким образом, свойства тимпанального органа и его рецепторов создают механизмы для различения большинства характеристик звукового сигнала, исходящего от особи того же вида: частоты, амплитуды, интенсивности и локализации.

Второй основной класс тимпанальных слуховых рецепторов настроен на широкую частотную полосу, охватывающую высокие частоты (см. рис. 16.3). У сверчков такие частоты заходят за границы диапазона, характерного для человека, и достигают 30 кГц, а у других насекомых даже выше (см. рис. 16.1). Эти высокие частоты составляют у сверчков часть «призыва» во время ухаживания (см. ниже). Кроме того, они попадают в диапазон частот, издаваемых хищниками (например, летучими мышами). Для получения такой информации рецепторы не должны быть остро настроены; отсюда их широкая частотная полоса и сравнительно низкий порог (высокая чувствительность). Очевидно, эти рецепторы специально приспособлены для обнаружения звуков, издаваемых естественными врагами, и для предупреждения насекомого, чтобы оно могло предпринять соответствующие меры для избежания опасности.

Центральные слуховые пути

От слуховых рецепторных клеток насекомых отходят аксоны, которые соединяются непосредственно с центральной нервной системой. Проведенные в последние годы исследования этих соединений и отходящих от них центральных слуховых путей превосходно иллюстрируют эффективность методов регистрации активности одиночных нейронов и их окраски. Полученные результаты представлены на рис. 16.4 и 16.5.

Аксоны сравнительно низкочастотных (НЧ) рецепторов (настроенных на 5 кГц) входят в свой сегментарный ганглий и оканчиваются в обведенной кружком области, называемой *слуховым нейропилем*. Некоторые нейроны в ганглии получают и интегрируют эти входы от обеих сторон тела и поэтому играют роль в локализации звука. Другие клетки получают *входные сигналы* и через восходящие аксоны передают их другим ганглиям и в головной мозг. Эти нейроны обладают такой же НЧ-настройкой, что и НЧ-волосковые клетки; таким образом, эти *НЧ-релейные клетки* сообщают специфическую информацию о призывной песне животных того же вида. В соответствии с такой задачей их ответы очень точно отражают характеристики «стрекотания», поступающие от НЧ волосковых клеток. Вос-

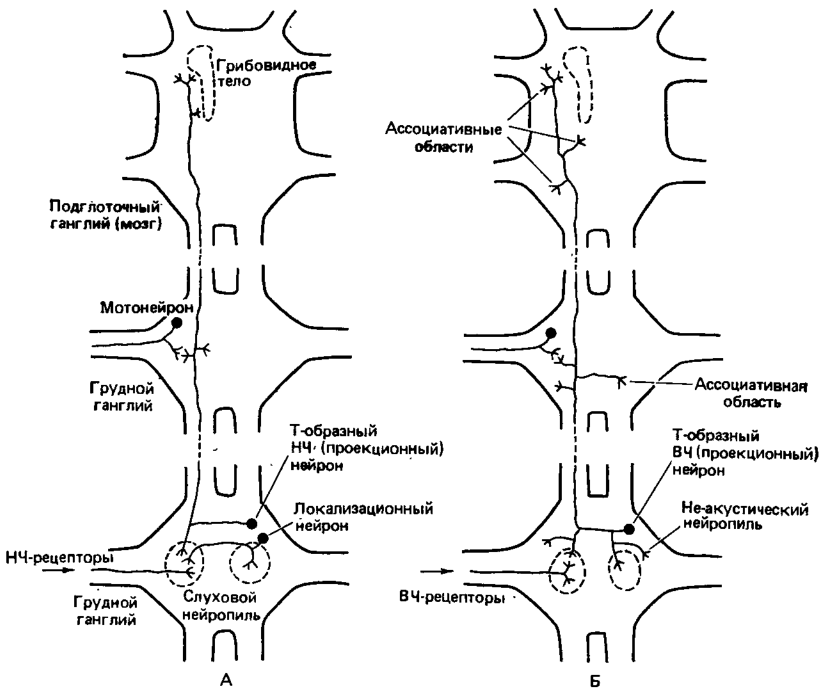


Рис. 16.4. Центральные слуховые пути у сверчка. Показаны одиночные нейроны, окрашенные внутриклеточно и идентифицированные физиологически как низкочастотные (НЧ) клетки, служащие для специфического слухового различения (А), и как высокочастотные (ВЧ) клетки, служащие для активации (Б). (Rehbein, in: Elsner, Popov, 1978.)

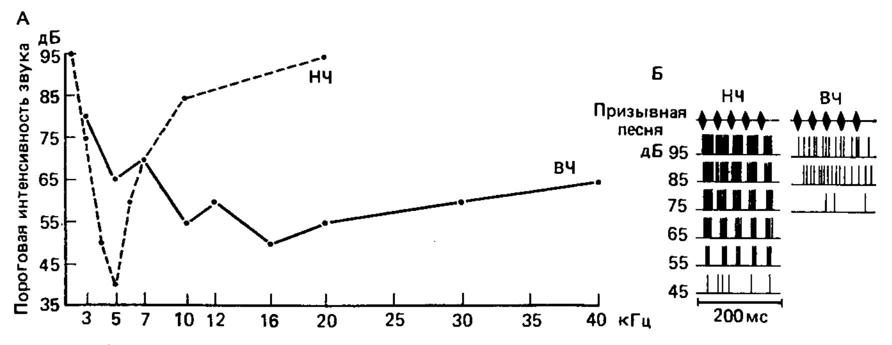


Рис. 16.5. А. Кривые настройки для одиночных низкочастотных (НЧ) и высокочастотных (ВЧ) слуховых клеток в центральной нервной системе сверчка. Б. Разные свойства ответов НЧ и ВЧ клеток на призывную песню животных того же вида. (Rheinlander et al., in: Elsner, Popov, 1978.)

ходящие аксоны этих клеток образуют моносинаптические связи с мотонейронами, вызывая непосредственную двигательную ориентацию на соответствующую призывную песню. В головном мозге разветвления аксонов оканчиваются по соседству с грибовидными телами — высшими интегративными центрами в нервной системе насекомых.

Аксоны высокочастотных (ВЧ) волосковых клеток тоже оканчиваются, но более широко, в сегментарном слуховом нейропиле (см. рис. 16.4Б). Здесь они образуют связи с *ВЧ-релейными нейронами*. Эти нейроны получают билатеральные входы, и их восходящие аксоны образуют более широкие связи в нейропиле других ганглиев и головного мозга. ВЧ-нейроны обладают широкими полосами настройки в диапазоне более высоких частот, такими же, как ВЧ-волосковые клетки, и тем самым они настроены на передачу информации о звуках, издаваемых хищниками. Они тоже настроены на высокочастотные звуки, которые составляют часть звуков ухаживания у сверчка. Широко распространенные связи ВЧ-релейных нейронов создают условия для генерализованной активации и реакций избегания в ответ на высокочастотные звуки, издаваемые хищниками. Призыв ухаживания, напротив, состоит из чередования низкочастотного «стрекотания» и высокочастотного «тиканья»; эта специфическая последовательность создает у самки активацию, не вызывая избегания (рис. 16.4), и приводит к спариванию (см. гл. 28).

Таким образом, в центральных слуховых путях происходит разделение на специфические пути для сенсорного различения и на более широко расходящиеся пути для «общей активации» — разделение, свойственное также позвоночным животным. Кроме того, временная последовательность сенсорных сигналов в этих путях имеет решающее значение для разных поведенческих реакций, что составляет еще один важный принцип организации центральной нервной системы.

Позвоночные

Органы боковой линии и электрорецепция

Чувство слуха имеет у позвоночных интересную и довольно сложную филогенетическую историю (табл. 16.1). Она тесно связана с развитием вестибулярного аппарата. Обе модальности обычно рассматриваются как видоизменения *органов боковой линии*. Эти органы найдены у всех водных позвоночных, от таких примитивных, как круглоротые (минога), до амфибий. Они состоят или из ямок (*ампул*), или из трубочек, идущих по бокам тела, а также головы животного. На дне ямки или через

Таблица 16.1. Эволюция органов электрорецепции и слуха у позвоночных

	Боковая линия	[Электролокация	Слух	Эхолокация	Слух для коммуникации
Круглоротые	+				
Хрящевые рыбы	+	+			
Костные рыбы	+	+	(+)		
Амфибии	+		+		
Рептилии			+		+
Птицы			+	+	+
Млекопитающие			+	+	+

промежутки в трубках лежат плотные скопления клеток, называемых *нейромастами*. Эти клетки относятся к одному из типов волосковых клеток, причем их волоски погружены в студенистую массу.

Специфические стимулы для волосковых клеток различны у разных видов животных. У одних — это *механическая вибрация*, вызываемая водяными вихрями вокруг рыбы. У других видов это могут быть изменения *гидростатического давления*. У некоторых видов рецепторы также очень чувствительны к *температуре* или *солености* воды. Наконец, еще у некоторых рыб эти рецепторы чувствительны *к электрическим сигналам*.

Хотя у высших позвоночных электрорецепция не найдена, но это замечательная сенсорная способность, которая заслуживает упоминания здесь. Самые чувствительные электрорецепторы находятся в ямках, называемых *ампулами Лоренцини* и расположенных на голове некоторых видов рыб. Порог ответа одного рецептора может быть равен всего лишь 1 мкВ/см (т. е. электрическому полю с градиентом в 1 мкВ на каждый сантиметр расстояния). Порог поведенческой реакции в 10—100 раз выше. Электрические поля могут возникать при разряде электрического органа этой же рыбы; близлежащие предметы создают искажения поля, к которым чувствительны электрорецепторы. Или же электрорецепторы чувствуют поля, создаваемые разрядами электрического органа другой рыбы.

Механизм электрорецепции показан на рис. 16.6. Применяемые экспериментатором стимулы представляют собой прямоугольные толчки тока. В ампуле они сглаживаются, потому что ее стенки обладают высокой емкостью. Таким образом, ампула действует как фильтр, пропускающий низкие частоты (он снижает высокочастотную часть, пропуская постоянное напряжение; это действие как раз противоположно действию тельца Пачини при давлении). Стимул преобразуется в рецепторный потенциал в волосковой клетке. Он изменяет выход медиатора в

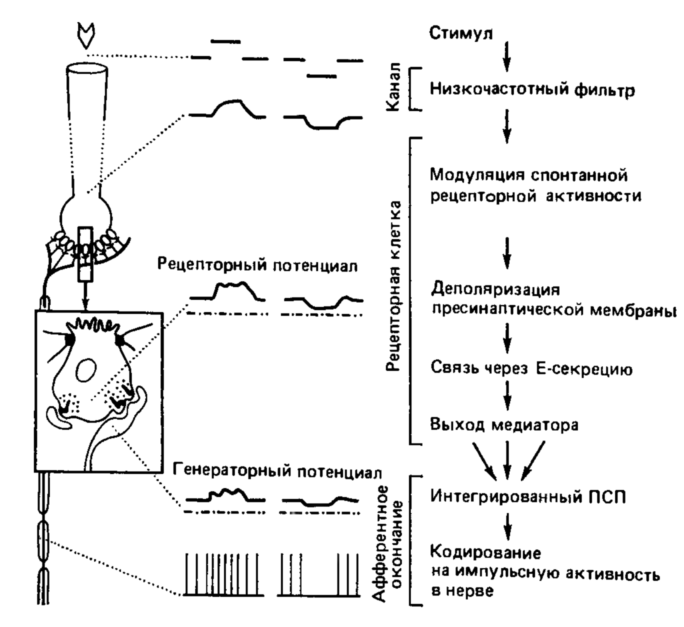


Рис. 16.6. Организация и физиологические свойства клеток в ампулярном электрорецепторном органе морского сомика. (По Obara, in: Viancour, 1979.)

синапсах на нервных окончаниях. Постсинаптические потенциалы в окончании кодируют рецепторный ответ в форме модуляций спонтанной активности нерва.

Заметьте, что волосковая клетка лишена аксона и передает только градуальные потенциалы; это основное характерное свойство волосковой клетки позвоночных животных, как вестибулярной, так и слуховой. Синаптическая связь обеспечивает на этом периферическом уровне более сложную переработку сигнала, чем у волосковых клеток беспозвоночных. Следует отметить также большую частоту импульсации покоя в нерве; это значит, что и тормозные, и возбудительные изменения информативны. Эта высокая частота составляет общее свойство многих клеток в вестибулярных и слуховых путях и в связанной с ними мозжечковой системе. У некоторых видов частота в покое удивительно постоянна, что повышает способность нерва передавать чрезвычайно слабые сигналы и позволяет центрам в центральной нервной системе обнаруживать их.

Последовательность событий, показанная на рис. 16.6, относится к ампулярным электрорецепторам костных рыб. Детали этой последовательности варьируют у других видов и в других типах рецепторных органов. Так, в ампулярных электрорецепторах хрящевых рыб полярности электрических сигналов, вы-

зывающих деполяризационный или гиперполяризационный рецепторный потенциал, противоположны показанным на рисунке. Клубочковые электрорецепторные органы, обнаруженные у некоторых электрических рыб, обычно менее чувствительны, чем ампулярные рецепторы; они разряжаются в покое с более низкой частотой, и у них электрические сигналы по-иному кодируются в импульсные разряды.

Ухо млекопитающих

Наивысшего развития слух достигает у птиц и млекопитающих; собственно говоря, орган слуха у этих животных является наиболее сложным из всех сенсорных органов. Мы опишем его (и центральные слуховые пути) у млекопитающих, а низших форм коснемся лишь вкратце.

Орган слуха — ухо — состоит из трех главных частей (рис. 16.7). *Наружное ухо* собирает звук и проводит его через наружный слуховой проход к барабанной перепонке. *Среднее ухо* содержит систему мелких косточек — молоточек, наковальню и стремя, — которая передает колебания барабанной перепонки внутреннему уху. *Внутреннее ухо* состоит из наполненного жидкостью мешочка — *улитки*, которая развилась как выпячивание вестибулярного лабиринта. В средней части улитки находится *основная (базилярная) мембрана*, содержащая волосковые клетки, которые служат слуховыми рецепторами.

Для того чтобы звук стимулировал волосковые клетки, он должен быть сначала механически передан во внутреннее ухо, а затем должен воздействовать надлежащим образом на волосковые клетки. Первый этап требует перехода звуковых волн из колебаний воздуха в колебания перилимфы. Это происходит посредством промежуточных движений косточек среднего уха. Поскольку воздух весьма сжимаем, а перилимфа несжимаема, косточки должны создать согласованность сил в этих двух средах; этот процесс называется *согласованием импедансов*. Косточки совершают его, поглощая энергию с большой площади барабанной перепонки и концентрируя ее на малой площади стремечка, где она переходит через отверстие в кости (*овальное окно*) на мембрану, окружающую улитку.

Следующий этап состоит в создании соответствующих колебаний базилярной мембраны, содержащей волосковые клетки. У человека улитка представляет собой спиральную структуру. Понять ее функцию легче всего, если вообразить ее вытянутой, как на рис. 16.7В. Тогда мы увидим, что улитка сужается конусообразно к концу, образуя *основание* у овального окна и вершину на конце. Базилярная мембрана, наоборот, *у́же* у основания и *шире* у вершины. Поэтому надо помнить, что базилярная мембрана расширяется там, где улитка сужается.

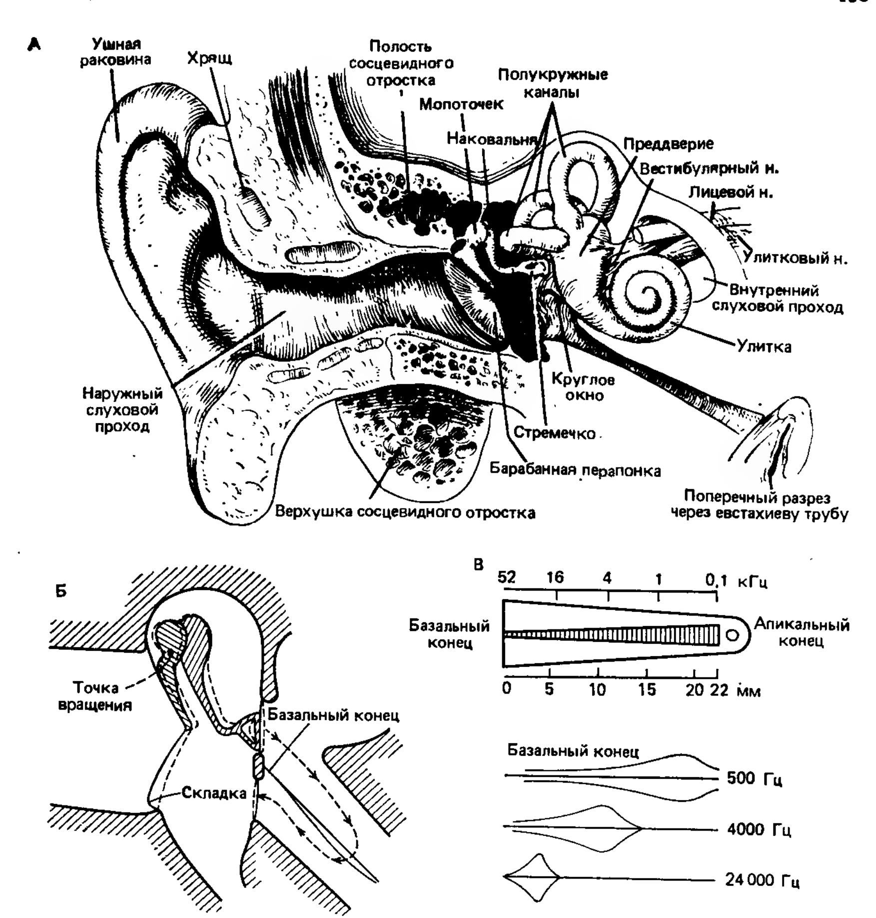


Рис. 16.7. Ухо человека. **А.** Главные структуры наружного, среднего и внутреннего уха. **Б.** Передача звуковых колебаний через среднее ухо к внутреннему (к улитке). **В.** Схема улиточного хода базилярной мембраны (вверху); бегущие волны и их внешние огибающие, вызываемые звуками разной частоты. (А, Б — Davis, Silverman, 1970; В — по данным Bekesy, 1960.)

Когда анатомы прошлого впервые исследовали базилярную мембрану под микроскопом, они наблюдали поперечную исчерченность, которая напоминала им струны рояля. Они представили себе, что короткие струны резонируют в ответ на высокие ноты, а длинные струны — на низкие ноты. Гельмгольц, великий физиолог и физик конца XIX века, сформулировал эти представления как *резонансную теорию слуха*, согласно которой разные частоты кодируются своим точным положением

вдоль базилярной мембраны. Однако эта привлекательная теория пала жертвой — во всяком случае отчасти — одного упрямого факта. Струна колеблется только тогда, когда она натянута; а когда Бекеши произвел проверку, нанося тонкие разрезы на базилярную мембрану улитки, извлеченной у трупа, он увидел, что края разреза не расходятся, как было бы в случае натянутой мембраны.

Путем прямого наблюдения Бекеши установил, что колебательное движение передается в виде *бегущей волны* вдоль базилярной мембраны от овального окна к вершине. Как показано на рис. 16.7В, эта волна имеет наибольшую амплитуду на определенном участке мембраны в зависимости от частоты. Таким образом, хотя сама волна бежит, ее огибающая для данной частоты стационарна. Смещения пиков для высоких частот направлены к основанию (где базилярная мембрана уже всего), а для низких частот — к вершине, именно так, как постулировал Гельмгольц, но огибающая бегущей волны шире, чем он думал. Она сужается для высоких частот в силу того, что волокнистая матрица основной мембраны эластичнее и движется свободнее (менее нагружена) ближе к основанию.

Рецепторные механизмы волосковых клеток. Каким образом эти движения базилярной мембраны стимулируют волосковые клетки? Как показано на рис. 16.8, волосковые клетки опираются на базилярную мембрану, причем их поднятые кончики прикасаются к так называемой *покровной* (*текториальной*) мембране. Волосковые клетки делятся на два типа в зависимости от их отношения к кортиеву туннелю (рис. 16.8).

Наружные волосковые клетки числом около 20 000 расположены тремя рядами. Их волоски обладают характерной U-образной формой, как это видно сверху (рис. 16.8). *Внутренние волосковые клетки* числом около 3500 (у человека) образуют один ряд. Волоски клеток в действительности представляют собой микроворсинки, эквивалентные по строению стереоцилиям вестибулярных волосковых клеток; зрелые слуховые клетки лишены киноцилий. Слуховые стереоцилии варьируют по высоте (в особенности у наружных волосковых клеток), и кончики самых высоких из них погружены в текториальную мембрану (рис. 16.8). Принято считать, что движения базилярной мембраны по отношению к текториальной смещают волоски в сторону, и это служит стимуляцией волосковой клетки, но мембранные механизмы пока неизвестны. Вероятно, они сходны с механизмами вестибулярных волосковых клеток; это заключение подкрепляется одинаковым строением их стереоцилий, тем фактом, что в вестибулярных клетках местом преобразования служат стереоцилии (не киноцилии) (см. гл. 15), и тем, что в обоих случаях электрические потенциалы между пери-

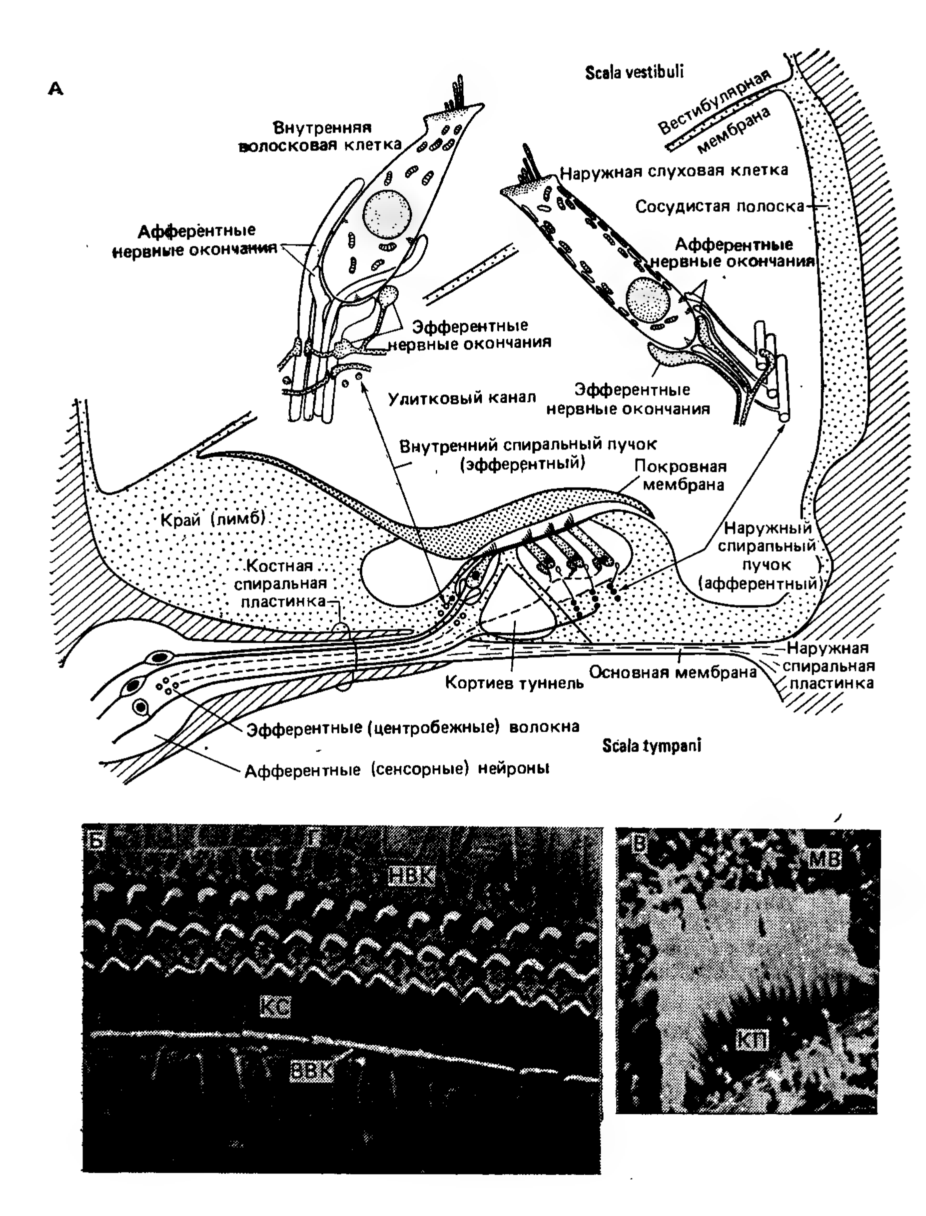


Рис. 16.8. А. Клеточная организация улитки (кортиева органа) морской свинки. Увеличенные схемы дают общую картину тонкого строения внутренних и наружных волосковых клеток. Б. Сканирующая электронная микрофотография, вид сверху иа волосковые клетки, показывающий различия в расположении внутреииих (ВВК) и наружиых (НВК) клеток и их стереоцилий. Г — клетки Генсона; КС — кортиев столбик. В. Сканирующая электроиная микрофотография стереоцилий наружной волосковой клетки. МВ — микроворсинки; КП — кутикуляриая пластинка. (Smith, in: Eagles, 1975; А — перерисовано из Smith, in: Brodal, 1981.)

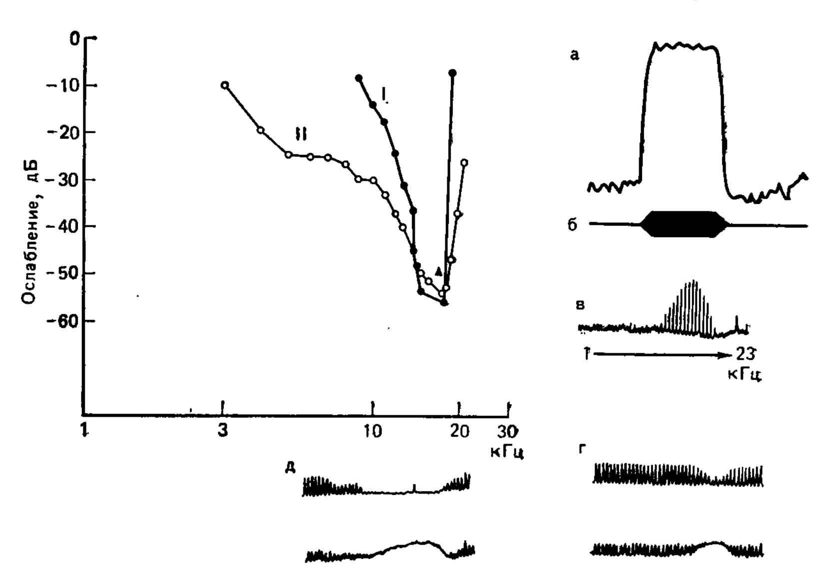


Рис. 16.9. Внутриклеточные отведения от одиночных внутренних волосковых клеток улитки морской свинки. На графике даны кривые настройки для рецепторного потенциала, полученные при двухтоновом подавлении. I — кривая возбудительной изо-реакции для ее компонента постоянного тока; II — кривая тормозной изо-реакции для ее компонента переменного тока. Справа: а — рецепторный потенциал постоянного тока при характеристической частоте (17 кГц); б — монитор тональных посылок; длительность стимула 80 мс; в — реакции постоянного тока на ряд тональных посылок частотой от 1 до 23 кГц; реакция на характеристическую частоту лежит около 17 кГц; г — пример записей двухтонового угнетения. При повторных реакциях на тестовый тон в 17 кГц угнетающий тон смещался от 1 до 23 кГц. Обратите внимание на угнетение на верхней кривой (переменный ток) и реакцию на угнетающий тон в 17 кГц на нижней кривой (постоянный ток); д — то же самое при более сильном угнетающем тоне. Эти данные послужили для построения графика. (Russell, Sellick, 1978; Sellick, Russell, 1979.)

лимфой и волосковыми клетками обладают сходными большими градиентами.

Из-за малых размеров и сравнительной недоступности волосковых клеток внутриклеточная регистрация в них очень трудна, но недавно такие опыты все же были проведены. Типичная запись показана на рис. 16.9, *а*. При тестировании разными тонами для волосковых клеток выявляется *наилучшая*, или *характеристическая*, частота и гораздо более низкая реактивность к остальным частотам; иными словами, клетки *остро настроены*. Это явилось неожиданностью, поскольку острая настройка противоречит широкой огибающей у бегущей волны, что говорило о наличии «обостряющего» механизма между движением основной мембраны и смещением волосков. Возникла мысль, что этот механизм связан с некоторыми специальными

свойствами текториальной мембраны и соотношением между мембраной и кончиками волосков.

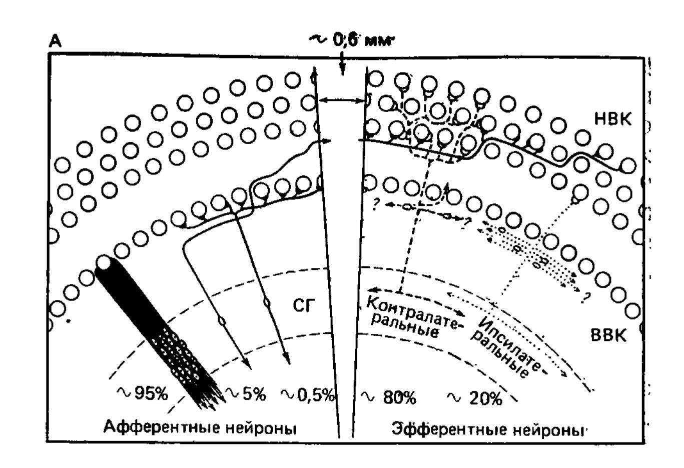
Другой интересный результат внутриклеточных исследований состоит в обнаружении *двухтонового подавления* в волосковых клетках. Опыт проводится следующим образом. Регистрируется ответ волосковой клетки на тон характеристической частоты. Затем добавляется второй тон какой-либо частоты выше или ниже характеристической. В результате понижается реактивность клетки в области вокруг характеристической частоты. Такое снижение реактивности представляет собой форму *усиления контраста*, одно из основных свойств сенсорных систем, рассмотренных в главе 11. Оно проявляется и на высших уровнях слухового пути, и долго считалось, что его создают синаптические механизмы — такие же, как те, которые участвуют в латеральном торможении в других системах. Однако опыты с волосковыми клетками показывают, что в известной степени это свойство существует уже на уровне передачи механического стимула волоскам или в процессе сенсорного преобразования. Из этих исследований возникло представление, что в преобразовании звука в улитке участвуют *первый фильтр* — бегущая волна — и *второй фильтр* — рассмотренные выше обостряющие механизмы.

Дальнейшего проникновения в механизмы частотного анализа на рецепторном уровне можно достичь, рассмотрев ухо у низших позвоночных. *У амфибий* волосковые клетки содержатся в удлиненном кусочке ткани, называемом *папиллой* (см. рис. 15.7). Эти клетки обладают сравнительно острой настройкой, и в них тоже происходит двухтоновое подавление, несмотря на отсутствие базилярной мембраны (и ее бегущей волны). *У рептилий*, например у ящериц, текториальная мембрана покрывает только низкочастотную область папиллы, и предположено, что высокочастотная избирательность зависит от градуальных различий в длине цилий волосковых клеток. *У птиц* механическая передача в среднем ухе происходит только через одну косточку, а в клеточных компонентах улитки имеется ряд особенностей. Так, сравнительные исследования показывают, что некоторые свойства, такие как бегущая волна, являются адаптациями для определенных видов, а основной механизм частотной избирательности и взаимодействия частотных ответов, возможно, зависит от особых свойств самих волосковых клеток. Теперь существует предположение, что в общем линейные свойства базилярной и текториальной мембран, наблюдаемые в настоящее время, могут быть значительно изменены нелинейными свойствами, которые не обнаруживаются в препаратах, взятых из трупов, или же не выявляются современными экспериментальными методиками.

Волокна слухового нерва. Из-за того что волосковые клетки позвоночных животных лишены аксона, слуховые сигналы передаются в центральную нервную систему нейроном второго порядка. Это биполярная ганглиозная клетка, тело которой находится в улитке. Периферическое волокно этой клетки образует синапсы с волосковыми клетками. Иннервация волосковых клеток очень сложна и во многих отношениях поразительна. Выше мы указали на сравнительно малое число этих клеток. Точно так же у млекопитающих, в том числе в слуховом нерве человека, всего лишь около 25 000 волокон. Странно сознавать, что человеческая речь и столь многое в нашем обществе и культуре зависит от этих волокон. Вспоминаются слова Уинстона Черчилля: «Редко, когда столь многие обязаны очень многим столь небольшому числу».

В иннервации волосковых клеток поразительно то, что 95% сенсорных слуховых волокон связаны только с внутренними волосковыми клетками, которых, напомним, насчитывается только несколько тысяч и которые составляют лишь около 20% всех волосковых клеток. Напротив, более многочисленные наружные волосковые клетки связаны только с немногими сенсорными волокнами. Таким образом, внутренние волосковые клетки обладают множественной иннервацией (конвергенция), которая, вероятно, обеспечивает бóльшую надежность передачи в противоположность разветвляющейся иннервации многих наружных клеток от одного волокна (дивергенцией), которая связывает активацию волокна одной волосковой клеткой с одновременной активностью ее соседей (рис. 16.10). Функциональное значение этих различий еще не выяснено. Тот факт, что только у наружных клеток волоски тесно контактируют с текториальной мембраной, увеличивает возможность функциональных контрастов. Сейчас полагают, что основной поток слуховых ответов идет через внутренние волосковые клетки, причем наружные клетки вносят определенный вклад в свойства сигналов.

Часть самой ранней и самой существенной информации о кодировании слуховых сигналов была получена благодаря регистрации активности одиночных слуховых нервных волокон. Эта работа, проведенная Х. Дэвисом и Д. Галамбосом (H. Davis, D. Galambos) в сороковых годах, показала, что каждое волокно обладает своей характеристической кривой настройки (рис. 16.10). Как уже было указано, теперь известно, что сами волосковые клетки обладают сходными кривыми настройки, и, таким образом, синаптические связи между волосковыми клетками и нервными волокнами обеспечивают верную передачу этого решающего свойства. Важным результатом отведения активности от одиночных волокон явилось установление того факта,



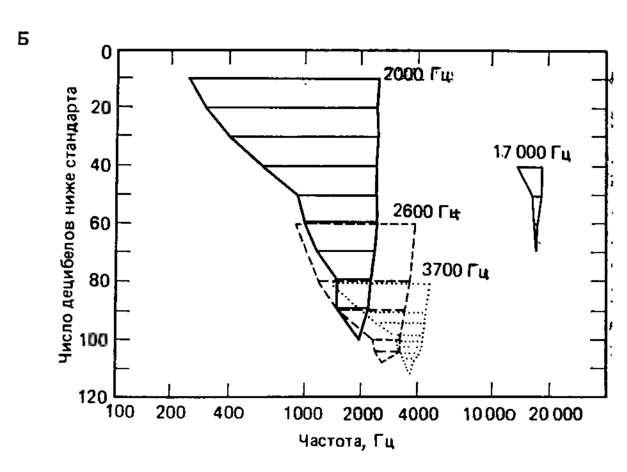


Рис. 16.10. А. Иннервация волосковых клеток. Слева — афферентные (сенсорные) нервы, справа — эфферентные (центробежные) волокна. СГ — клетки спирального ганглия (сенсорные). Б. Кривые настройки для одиночных слуховых нервных волокон. (А — Spoendlin, in: Patton et al., 1976; Б — Galambos, Davis, 1943.)

что нервные импульсы возникают синхронно с низкочастотными колебаниями, но только приблизительно до 1 кГц, или 1000 колебаний в секунду. Волокна не могут разряжаться с большей частотой из-за того, что рефрактерный период после каждого импульса длится около 1 мс. Эти данные показали, что звуковая частота не может быть кодирована только частотой импульсации. Частота кодируется прежде всего положением на базилярной мембране, которое называют *тонотопической организацией.* Частота импульсов может способствовать кодирова-

нию на низких частотах, но, вообще говоря, она прежде всего обеспечивает кодирование *интенсивности* стимула. Заметим, что в отсутствие стимуляции слуховые волокна обладают значительной спонтанной активностью. Это значит, что волосковые клетки, синапсы и слуховые волокна приспособлены к реакциям на пороговые стимулы и небольшие изменения стимуляции, так же как в большей части других сенсорных систем.

Кроме афферентных волокон, несущих сенсорную информацию, к волосковым клеткам приходят также эфферентные волокна. Они идут от клеток ядра оливы в стволе мозга и образуют синаптические связи с волосковыми клетками (рис. 16.10). Стимуляция этих волокон вызывает угнетение ответов волосковых клеток. Центробежный, или нисходящий, контроль присущ многим сенсорным системам. Возможно, эти волокна каким-то образом защищают волосковые клетки от перераздражения, но в остальном их функция неизвестна.

Центральные слуховые пути

Поскольку слуховой нерв содержит так мало волокон, приходится удивляться, как слуховой афферентации удается не затеряться при входе в центральную нервную систему. Наш острый слух свидетельствует о том, что этого не происходит, а рассмотрение синаптической организации в первом центральном переключении позволяет понять, почему.

Два вида специализации обеспечивают сохранность остроты слуха, несмотря на малое число входных каналов. Первая состоит в том, что каждое слуховое нервное волокно, войдя в ствол мозга и достигнув скопления клеток, называемого *кохлеарным ядром*, делится на множество концевых ветвей. В ядре эти ветви распределены строго упорядоченным образом. Кроме того, вся тонотопическая последовательность рецепторов базилярной мембраны проецируется через слуховые волокна на различные участки кохлеарного ядра. Таким образом, одна улитка имеет в кохлеарном ядре *множественное представительство*.

Вторая специализация проявляется в типах синапсов и клеток в разных частях ядра. Главные его части содержат крупные и весьма характерные релейные нейроны, к каждому из которых подходят синаптические окончания особого типа. На рис. 16.11 представлены два примера. Эти специализации имеют двоякое значение, они создают очень надежную связь между входом и выходом и служат морфологической основой различных видов переработки слуховых сигналов.

Характер переработки, происходящей в этих пунктах переключения, был выявлен путем регистрации активности одиночных клеток. Р. Пфейфер (R. Pfeifer) предложил в 1966 г. полезную схему классификации, в основе которой лежит ответ на чистый тон. На рис. 16.12 представлены главные типы ответов вместе с упрощенными схемами клеток и сетей, которые могут определять свойства этих ответов. Важный общий вывод из этих данных состоит в том, что бифуркации первичных аксонов и их синаптические связи с разными типами релейных клеток служат основой для превращения огибающей одного ответа в первичных аксонах в разные упорядоченные ответы на выходе. Различные синаптические сети порождают новые классы ответов, причем в каждом классе обособляется один определенный признак входа. Так, например, простой «on»-ответ идеально приспособлен для передачи высокочастотного стимула. Ответ, «подобный первичному» (primary-like), совершенно явно сохраняет огибающую входного слухового сигнала. Ответ типа «паузера» (pauser) и «накопительный» (build-up) ответ служат для дифференциации начальной и последующей фаз тона, подобных динамической и статической фазам ответов, которые мы отметили выше для других сенсорных систем.

Организация, представленная на рис. 16.12, служит средством, при помощи которого разные свойства слухового стимула получают свои обособленные (или частично обособленные) каналы. Это является выражением того же общего принципа, который, как установлено, действует и в других сенсорных системах: разные функциональные свойства перерабатываются и передаются в параллельных путях. Каждый канал обладает своим собственным уникальным набором связей для осуществления особой функции.

Между каждой частью кохлеарного ядра и разными центрами ствола мозга существуют необычайно богатые и сложные отношения (рис. 16.13). Однако если помнить о принципе параллельных путей, то некоторые из этих отношений представляются логичными. Например, сферические и глобулярные клетки образуют ипсилатеральные и контралатеральные связи с группой клеток, называемой *ядерным комплексом оливы*, — центром, необходимым для бинауральной локализации звуков в пространстве. Другой пример: клетки-осьминоги проецируются на клетки в том же самом комплексе, который в свою очередь проецируется по оливо-кохлеарному пучку обратно на улитку, создавая центробежный контроль волосковых клеток, как было указано выше. Клетки дорсального кохлеарного ядра не имеют таких тесных связей с низшими центрами ствола мозга; их выходы направлены к высшим центрам в среднем мозгу (нижние бугорки четверохолмия) и к таламусу. Отметим, что общая организация этих проводящих путей, при которой одна

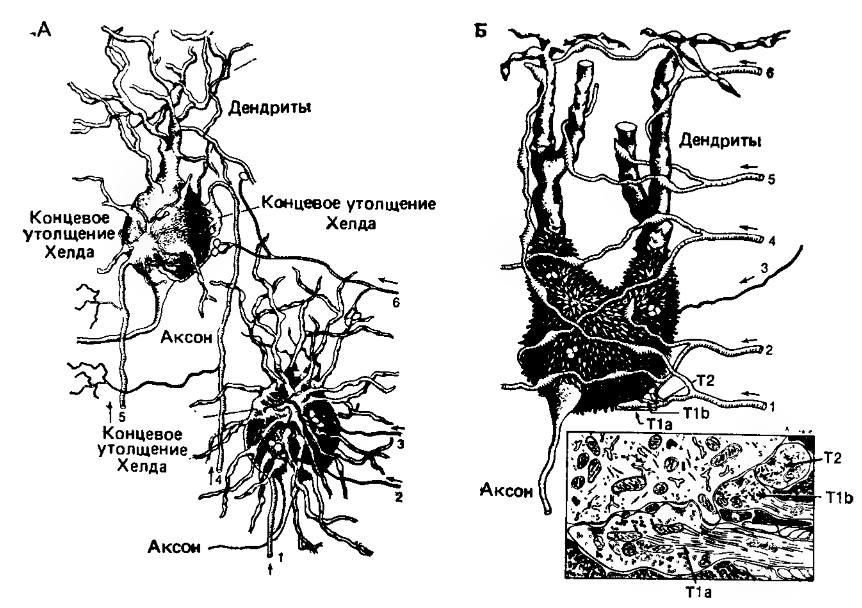


Рис. 16.11. А. Синаптические соединения на «кустистом» нейроне в переднем вентральном кохлеарном ядре. Б. Синаптические соединения на клетке-осьминоге в заднем вентральном кохлеарном ядре кошки. (Morest, in: Eagles, 1975.)

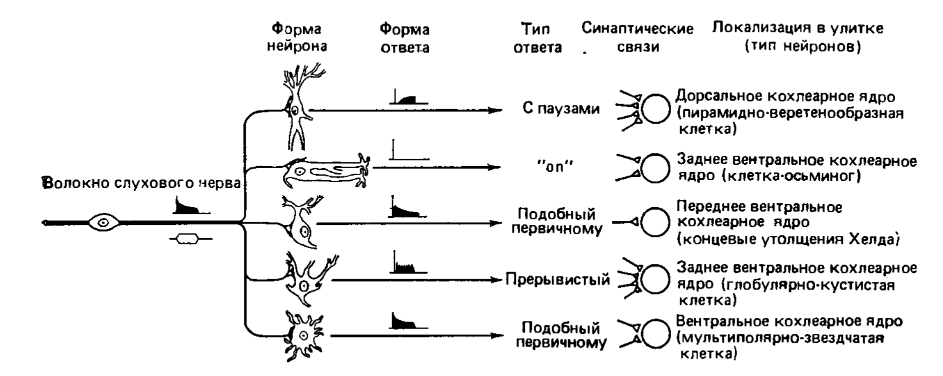


Рис. 16.12. Корреляция синаптических связей и типов нейронов с характером ответов в кохлеарном ядре. Ответы на тональную посылку (длительностью 50 мс) даны в виде постстимульных временных кривых. Справа показаны некоторые предполагаемые связи (зачерненные окончания — тормозные, светлые — возбудительные). (Kiang, in: Eagles, 1975, с изменениями.)

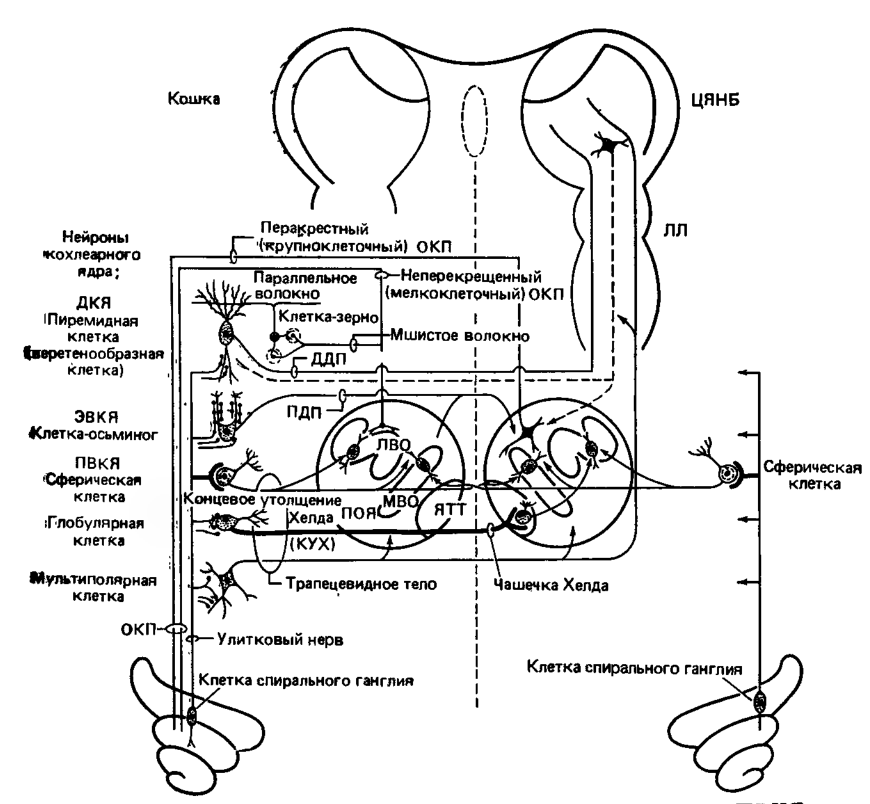


Рис. 16.13. Организация центральных слуховых путей у кошки. ПВКЯ — переднее вентральное кохлеарное ядро; ЦЯНБ — центральное ядро нижнего бугорка; ДДП — дорсальная добавочная полоска; ДКЯ — дорсальное кохлеарное ядро; КУХ — концевое утолщение Хельда; ПДП — промежуточная добавочная полоска; ЛЛ — латеральный лемниск; ЛВО — латеральная верхняя олива; МВО — медиальная верхняя олива; ЯТТ — ядро трапециевидного тела; ОКП — оливо-кохлеарный пучок; ПОЯ — периоливарное ядро; ЗВКЯ — заднее вентральное кохлеарное ядро. (Moore, Osen, 1979.)

часть информации перерабатывается на низших уровнях, а другая — на высших, сходна с рассмотренной ранее организацией слуховой системы у насекомых.

Слуховая кора

Области коры. Главным таламическим релейным ядром для слуховой информации является медиальное коленчатое тело (МКТ). Как и в соматосенсорной и зрительной системах, область проекции релейных клеток на кору соответствует первичной слуховой коре. Традиционно принималось, что в коре су-

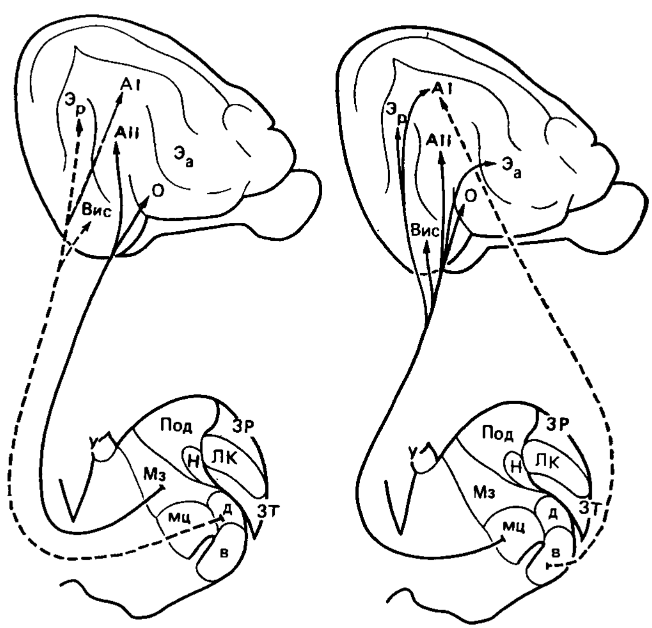


Рис. 16.14. Проекции разных частей слухового отдела таламуса (медиального коленчатого тела) на кору большого мозга. AI — слуховая область I; AII — слуховая область II; Эа — передняя эктосильвиева извилина; Эр — задняя эктосильвиева извилина; ЛК — латеральное коленчатое тело; д — дорсальный отдел медиального коленчатого тела; мц — магноцеллюлярная часть медиального коленчатого тела; в — вентральная часть медиального коленчатого тела; У — уздечка; Н — нижняя часть комплекса подушки; О — островок; ЗР — зрительная радиация; Мз — медиальная часть задней группы ядер; Под — комплекс подушки; Вис — височная область; ЗТ — зрительный тракт. (Diamond, 1979.)

ществует только одна первичная слуховая зона, но здесь, как и в других системах, новые работы выявили множественные области как в таламическом ядре, так и в коре, и соединяющие их параллельные пути. Так, например, И. Дайамонд (I. Diamond) с сотрудниками в Университете Дьюка, вводя пероксидазу хрена в разные области, идентифицировали меченные ею клетки в таламусе. Как видно на рис. 16.14, эти исследования показали, что у кошки наиболее специфическая таламическая проекция идет от вентрального отдела МКТ к первичной слуховой коре. Напротив, магноцеллюлярный отдел проецируется не только на первичную кору, но и на ряд окружающих областей коры. Несколько других подотделов имеют множественные, но более специфические проекции. Дайамонд предположил, что множественные и диффузные проекции являются филогенетически более древними, тогда как единственная специфическая

проекция возникла позднее (по аналогии с предполагаемой филогенией двух восходящих путей соматосенсорной системы).

Множественные слуховые области коры найдены также у приматов (см. рис. 13.17). У человека они локализованы в дорсальной части височной доли (см. рис. 31.1). В гл. 31 мы обсудим их связи с другими областями коры, в том числе с речевой зоной.

Тонотопическое представительство. Топографическое представительство в первичной соматосенсорной коре навело на мысль, что в слуховой коре имеется соответствующее представительство самой улитки (*кохлеотопия*) или мест локализации тонов вдоль улитки (*тонотопия*). Первые свидетельства в пользу тонотопического представительства получил в опытах на собаках А. Тунтури (A. Tunturi) в Орегоне в 1940 г. Они очень хорошо согласуются с данными о точной тонотопии в низших центрах — нижних бугорках четверохолмия и медиальном коленчатом теле. Однако последующим исследователям не удалось повторно получить такие результаты для коры, и долгие годы вопрос оставался нерешенным. Одна из трудностей состояла в том, что тонотопическая организация лучше выступает у наркотизированных, чем у бодрствующих животных. В 1975 г. М. Мерзенич (M. Merzenich) с сотрудниками в Сан-Франциско с очевидностью показал наличие тонотопической организации в слуховой коре наркотизированных кошек. Ее типичная карта показана на рис. 16.15.

Затем эти данные были подтверждены для других видов. У большей части млекопитающих в первичной слуховой коре находится область с крупной и подробной картой, называемая AI. В нескольких других областях имеются добавочные представительства. Кроме того, как уже говорилось, входы от таламуса имеются еще в нескольких областях, которые не организованы тонотопически, например AII.

Правильная последовательность частотных полос в тонотопическом представительстве у таких животных, как, например, кошки, и у человека отражает широкий диапазон звуков, на которые возможна реакция. Что же в таком случае сказать о летучей мыши, которая пользуется специальными голосовыми сигналами для эхолокации как своего рода радаром? Рассмотрим один пример — усатую летучую мышь. Эхолокационный звук, издаваемый этим животным, представляет собой почти чистый тон частотой 61 кГц (гораздо выше границы человеческого слуха). Специализация летучей мыши для восприятия такого сигнала начинается на периферии, где волокна слухового нерва с относительно широкими кривыми настройки обнаруживаются по всему частотному спектру, но волокна с характеристической частотой 61 кГц обладают чрезвычайно острой настройкой.

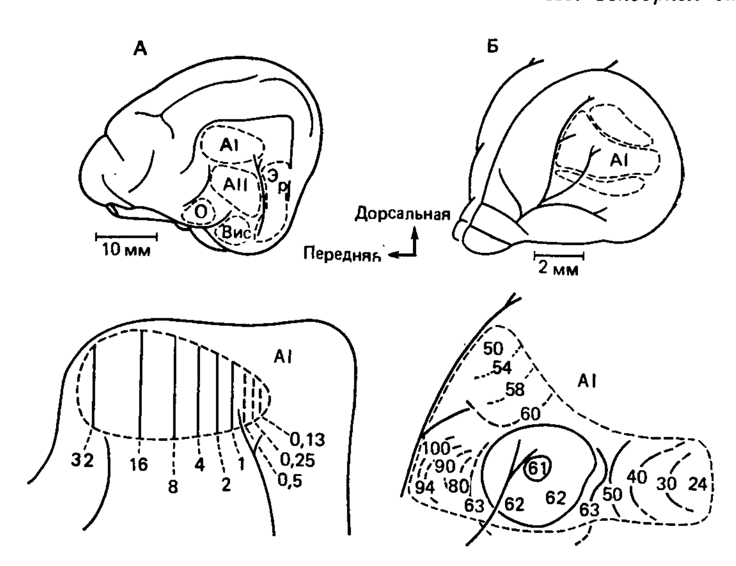


Рис. 16.15. Тонотопическая организация слуховой коры кошки (А) и летучей мыши (Б). $Э_р$ — задияя эктосильвиева извилина; О — островок; Вис — височная область. Частотные полосы на картах коры даны в кГц. (Woolsey; Merzenich et al.; Suga, in: Suga, 1978.)

В зоне коры AI имеется тонотопическая организация, но она искажена чрезвычайно широким представительством для 61 кГц (рис. 16.15); его можно считать аналогом обширной области для большого пальца в соматосенсорной коре или широкой зоны для центральной ямки сетчатки в зрительной коре, т. е. участков с наибольшей разрешающей способностью. Острое разрешение в этой слуховой области служит для детектирования доплеровских сдвигов между испускаемым звуком и его отражением, по которым летучая мышь определяет, приближается или же удаляется бабочка или другая добыча.

Функциональные единицы. Ввиду трудности обнаружения тонотопической организации в слуховой коре, пожалуй, не удивительно, что здесь получено меньше четких свидетельств колончатой функциональной организации, чем в соматосенсорной или зрительной системе. Однако при движении, перпендикулярном к поверхности, электрод характерным образом встречает в разных слоях единицы, которые отвечают на одну и ту же частоту, что, по-видимому, указывает на тот же принцип функциональной организации, что и в других системах. Области одинаковых частот, разумеется, имеют форму полосок, а не колонок. Далее, недавние опыты показывают, что при тестировании тонами, подаваемыми в оба уха, в корковых клетках возникает или суммация возбуждения (В) от обоих ушей (ВВ),

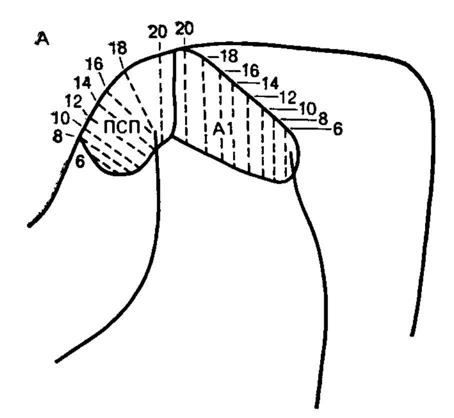
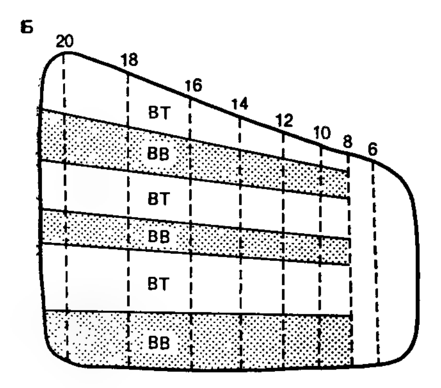


Рис. 16.16. Отношение тонотопических полос (А) к биноуральным полосам (Б) в слуховой коре кошки. Изочастотные полосы лежат под прямыми углами к бинауральным полосам (ВВ — нейроны, возбуждаемые стимуляцией обоих ушей; ВТ — нейроны, возбуждаемые стимуляцией контралатерального уха и тормозимые ипсилатеральным ухом). Сочетание бинауральной и изочастотной полос образует гиперполосу, или гиперколонку. AI — первичная слуховая область, ПСП — переднее слуховое поле. Частоты даны в кГц. (Middlebrooks et al., in: Merzenich, Kaas, 1980.)



или возбуждение (В) от контралатерального уха и торможение (Т) от ипсилатерального (ВТ). Клетки, дающие ответы ВВ и ВТ, образуют полоски, которые пересекают под прямым углом полосы одинаковых частот (рис. 16.16). Такое наложение полосок с разными функциональными свойствами, как мы увидим, имеется также в зрительной коре.

Литература

Davis H., Silverman S. R., 1970. Hearing and Deafness, New York, Holt, Rhinehart and Winston.

Diamond I. T., 1979. The subdivisions of neocertex: a proposal to revise the traditional view of sensory, motor, and association areas. In: Progress in Psychobiology and Physiological Psychology (ed. by J. M. Sprague and A. N. Epstein), New York, Academic, pp. 2—44.

Eagles E. L. (ed.), 1975. The Nervous System, Human Communication and its Disorders, New York, Raven.

Elsner N., Popov A. V. (1978). Neuroethology of acoustic communication. In: Advances in Insect Physiology, Vol. 13 (ed. by J. E. Treherne, M. J. Berridge, and V. B. Wigglesworth), New York, Academic, pp. 229—355.

Galambos R., Davis H. (1943). The response of single auditory-nerve fibers to acoustic stimulation, J. Neurophysiol., 6, 39—57.
Gordon M. S., 1972. Animal Physiology: Principles and Adaptations, New York, Macmillan.
Lewis D. B., Gower D. M., 1980. Biology of Communication, New York, John Wiley.
Lorente de No R. (1933). Anatomy of the eighth nerve. III. General plan of structure of the primary cochlea nuclei, Laryngoscope, 43, 327—350.
Merzenich M. M., Kaas J. (1980). Principles of organization of sensory-perceptual systems in mammals, Proc. Psychobiol. and Psychol., Vol. 9 (ed. by J. M. Sprague and A. N. Epstein), New York, Academic, pp. 2—43.
Moore J. K., Osen K. K., 1979. The human cochlear nuclei. Exptl. Brain Res. (Suppl. II), Hearing Mechanisms and Speech (ed. by O. Creutzfeld, H. Scheich, and C. Schreiner), New York, Springer, pp. 36—44.
Bekesy G., von, 1960. Experiments in Hearing, New York, McGraw-Hill.
Patton H. D., Sundsten J. W., Crill W. E., Swanson P. D. (eds.), 1976. Introduction to Basic Neurology, Philadelphia, W. B. Saunders.
Pfeiffer R. R. (1966). Classification of response patterns of spike discharges for units in the cochlear nucleus: tone burst stimulation, Exp. Brain Res., 1, 220—235.
Russell I. J., Sellick P. M. (1978). Intracellular studies of hair cells in the guinea pig retina, J. Physiol., 284, 261—290.
Sellick P. M., Russell I. J. (1979). Two-tone suppression in cochlear hair cells, Hearing Res., 1, 227.
Suga N. (1978). Specialization of the auditory system for reception and processing of species-specific sounds, Fed. Proc., 37, 2342—2354.
Tunturi A. (1944). Audio frequency localization in the acoustic cortex of the dog, Am. J. Physiol., 141, 397—403.
Viancour T. A. (1979). Peripheral electrosense physiology: a review of recent findings, J. Physiol. (Paris), 75, 321—333.

17

Зрение

Земля находится под воздействием постоянного потока энергии от Солнца и всей остальной Вселенной. Эта энергия поступает в виде электромагнитных излучений, которые одновременно обладают свойствами как волн, так и частиц, называемых фотонами. Все такие излучения распространяются со скоростью света (300 000 км/с), но имеют разные длины волн, что показано на рис. 17.1. Излучения с короткими волнами (и соответственно высокими частотами) имеют высокие энергии, которые губительны для жизни, так как они разрывают молекулярные связи; к счастью, такие излучения поглощаются в атмосфере защитным слоем озона, иначе жизнь в том виде, какой мы ее знаем, не могла бы существовать. Излучения с длинными волнами имеют очень низкую энергию, и рецепторы для них известны лишь у немногих живых организмов. Однако имеется узкая полоса длин волн, энергия которых не слишком велика и не слишком мала; это то, что мы называем *светом*. Если учесть критическую роль, которую свет играет в поддержании жизни на нашей планете, не удивительно, что у растений и животных выработались специальные механизмы, чтобы воспринимать его и использовать соответствующие сигналы для управления различными физиологическими процессами или поведенческими актами.

Простейший вид чувствительности к свету — это способность различать разные *интенсивности* диффузного освещения. Эта способность присуща многим растениям и большинству животных. Мы можем назвать это фундаментальное свойство *светочувствительностью*. Механизм светочувствительности мы обсудим позже, а сейчас отметим только, что этим свойством обладают одноклеточные животные, кожа многих простых организмов, а также специализированные зрительные органы. Чувствительность к разным уровням света определяет суточные ритмы активности, которым подчинена жизнь большинства животных (см. гл. 26).

У большинства сложных организмов имеются приспособления для восприятия быстрых изменений и локальных различий в освещении. Эта способность составляет то, что мы называем

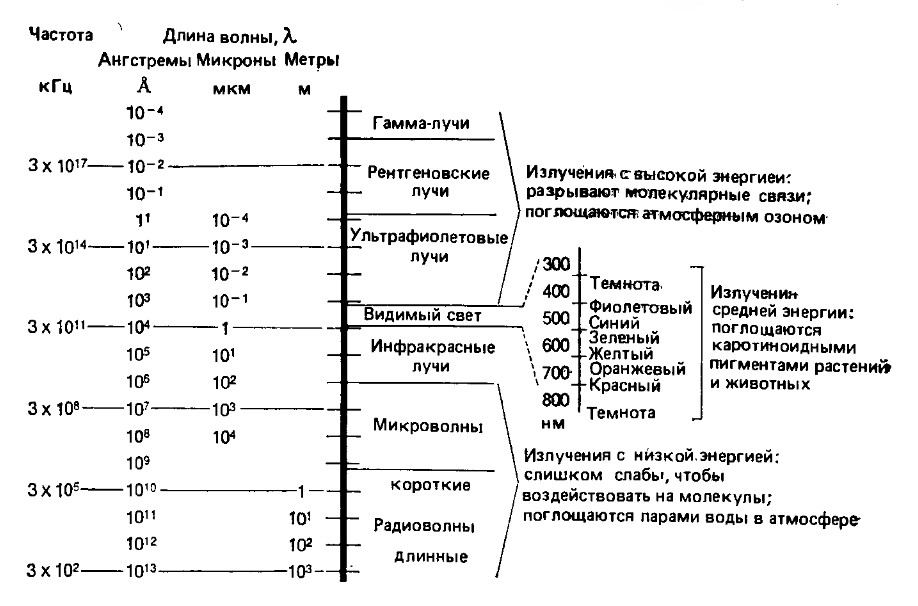


Рис. 17.1. Электромагнитный спектр (Gordon, 1970, с изменениями).

зрением. Замечательные свойства света — наличие большого числа субмодальностей; соответственно существует и несколько функций, которые зрение может выполнять. Как показано в табл. 17.1, простейшей функцией после ощущения интенсивности является способность обнаруживать *движение* в поле зрения; эта способность широко распространена среди животных, что удостоверяет ее полезность для обнаружения как хищника, так и жертвы. Эта функция требует, чтобы рецепторы составляли экран, на котором могло бы воспроизводиться движение объекта. Различение *формы* объектов, позволяющее их узнавать и манипулировать ими, требует фокусировки зрительного изображения и развития вспомогательных структур для этой цели. Многие животные могут различать *поляризацию* диффузного света и использовать ее для ориентации и навигации. Поскольку большинство животных имеет билатеральную организацию, информацию от двух глаз им нужно объединять; некоторые животные используют это *для восприятия глубины.* Наконец, некоторые виды животных имеют механизмы для различения длин волн в пределах видимого спектра и, следовательно, могут воспринимать *цвета.*

Таблица 17.1. Зрительные функции

Функция	Что ее обеспечивает
Светочувствительность (к диффузному свету)	Светочувствительные молекулы (родопсин) плюс микроворсинки или реснички
Распознавание формы (пространственная локализация)	Слой фоторецепторов (непрерывный или расчлененный) плюс фокусирующий механизм
Восприятие движения	Слой фоторецепторов
Бинокулярное зрение и восприятие глубины	Слияние двух образов (при содействии наружных глазных мышц и т. д.)
Восприятие поляризованного света	Организация и ориентация клеток
Цветовое зрение	Различные фотопигменты

Нервные механизмы, лежащие в основе этих функций, привлекают большое внимание нейробиологов по целому ряду причин. Во-первых, хотя другие чувства, например обоняние, у большинства животных играют доминирующую роль, обеспечивая восприятие сигналов, запускающих пищевое и брачное поведение, зрение часто играет критическую роль в осуществлении этих форм поведения. Во-вторых, значение зрения возрастает у высших беспозвоночных и позвоночных, особенно у насекомых и млекопитающих. В-третьих, зрение играет ни с чем не сравнимую роль в жизни людей; чем больше мы узнаём о зрении, тем больше узнаем о себе, а также, надеемся, тем больше узнаем о способах предупреждать или излечивать болезни, которые могут привести к слепоте. Наконец, свет — это стимул, который можно измерять легко и точно, что дает экспериментатору большие преимущества при анализе нервных механизмов. Таким образом, работа на зрительной системе не только позволяет нам понять зрение, но и доставляет нам одну из лучших моделей функциональной организации нервной системы.

Из перечня табл. 17.1 очевидно, что возникающих вопросов опять больше, чем можно надлежащим образом рассмотреть в одной главе. Мы начнем с основных особенностей фоторецепции, а затем рассмотрим ряд зрительных систем беспозвоночных и позвоночных, которые особенно хорошо изучены.

Механизмы фоторецепции

В нескольких местах этой книги мы упоминаем о ряде механизмов, которые настолько эффективны, что оказались приспособленными для использования самыми разнообразными клетками и организмами. Таковы по своей природе цикл Кребса для энергетического метаболизма, комплекс актин — миозин для мышечного сокращения и синапс для нервной передачи. То

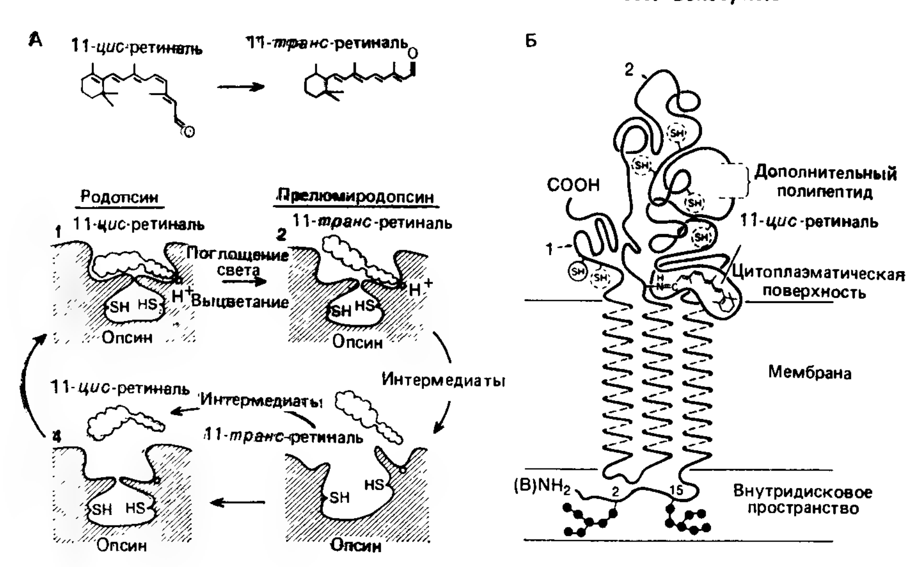


Рис. 17.2. А. Превращения родопсина при поглощении кванта света (Wald, in: Gordon, 1972, с изменениями). Б. Предполагаемая организация полипептида родопсина в мембране диска фоторецептора (Hubbel, Fung, in: Hubbel, Bownds, 1979).

же самое применимо и к фоторецепции. Мы уже отмечали, что излучения узкой полосы видимого спектра имеют энергию, как раз достаточную для поглощения молекулами, но не такую большую, чтобы их разрушить. Теперь нужна молекула, способная переводить световую энергию в максимально возможное количество свободной химической энергии. Наиболее эффективно это делают молекулы, принадлежащие к классу так называемых *каротиноидов*, представителем которого является витамин А.

Как объяснил Дж. Уолд (G. Wald), удостоенный за свои исследования фотопигментов Нобелевской премии, в этих молекулах имеются участки с линейными цепочками, которые легко подвергаются геометрической изомеризации. Одна из таких молекул — 11-*цис*-ретиналь, у которого длинная часть цепочки изогнута и скручена в очень нестабильную конфигурацию. Когда поглощается фотон, совершается переход через несколько промежуточных состояний к более стабильному 11-*транс*-изомеру с выделением свободной энергии (рис. 17.2А). Эта энергия может потом использоваться внутри клетки как сигнал для фоторецепторов.

11-*цис*-ретиналь в норме связан с бесцветным белком опсином, образуя соединение, называемое *родопсином*; последний в той или иной модификации служит почти универсальным

молекулярным медиатором фоторецепции у животных. Воздействие света помимо изомеризации ведет к отщеплению ретиналя от опсина. При этом молекула теряет цвет, в связи с чем эффект называют *выцветанием*. Восстановление родопсина осуществляется путем ферментативного ресинтеза, требующего биохимической энергии в форме высокоэнергетических фосфатных связей (АТР).

Целая молекула родопсина имеет мол. массу 28000. Она связана с плазмалеммой фоторецепторной клетки. Схематическое изображение этой молекулы, пронизывающей мембрану и выходящей с обеих сторон за ее пределы, приведено на рис. 17.2Б. Для мембранных дисков фоторецепторов позвоночных подсчитано, что молекулы родопсина составляют до 80% белка мембраны; отсюда видно, насколько фоторецепторы специализированы для поглощения фотонов.

В клетках, специализированных для фоторецепции, мы обнаруживаем еще одно проявление универсальности: у большинства видов фоторецепторная часть клетки состоит из тонких отростков типа волосков. В некоторых случаях это реснички или модификации ресничек; в других случаях это микроворсинки или их модификации. Р. Икин (R. Eakin) из Калифорнийского университета в Беркли сделал обзор вариаций этих структур у разных видов и высказал предположение о существовании двух главных линий эволюции фоторецепторов. Как показано на обобщающей схеме (рис. 17.3), имеется линия плоские черви — кольчатые черви — членистоногие, в которой для размещения родопсина и фоторецепции используются микроворсинки, собранные в рабдом, и линия кишечнополостные — иглокожие — хордовые, в которой для этой цели используются модифицированные реснички. Хотя в этих линиях встречаются исключения (как всегда в биологии), такая схема дает хорошее представление о разнообразии рецепторов; кроме того, она демонстрирует важность волосовидных отростков для сенсорного преобразования. Икин предположил, что мембраны ресничек и микроворсинок обеспечивают плоскостное размещение молекул фотопигментов для наиболее эффективного поглощения фотонов.

Беспозвоночные

Типы глаз

Простейший орган, специализированный для восприятия света, — это группа клеток в неглубокой ямке на поверхности тела; он называется *глазком* (рис. 17.4А). Такой орган имеется у кишечнополостных и, следовательно, вместе с нейромастом

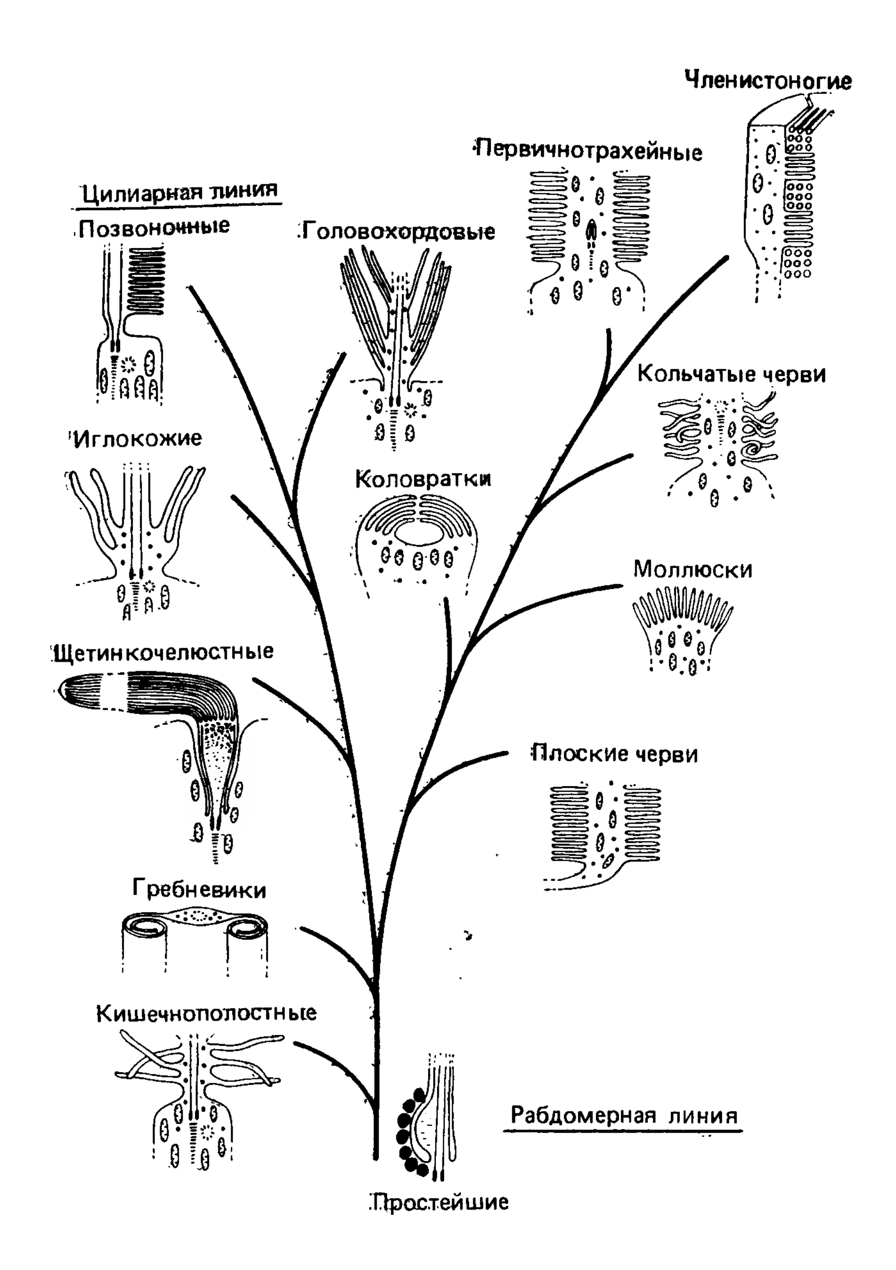


Рис. 17.3. Гипотетические линии эволюции светочувствительных клеточных структур. Имеются две главные линии: в одной используется модификация ресничек, в другой идет совершенствование рабдома. (Eakin, 1968.)

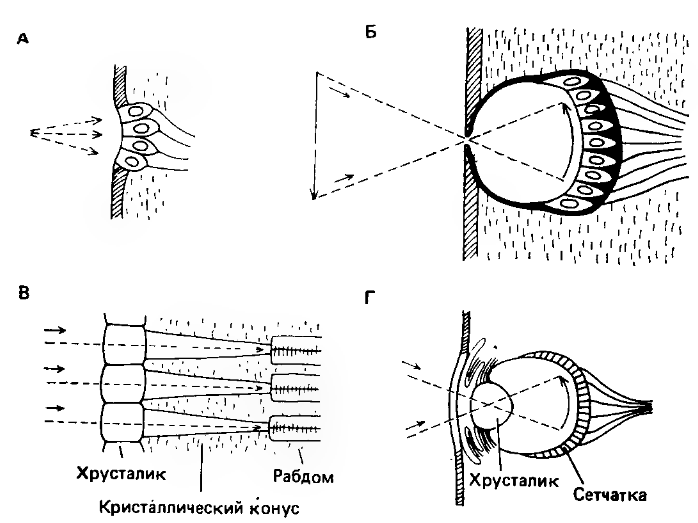


Рис. 17.4. Различные типы глаз беспозвоночных. **А.** Глазок. **Б.** Глаз типа камеры-обскуры. **В.** Сложный глаз. **Г.** Хрусталик и сетчатка. (Knowles, Dartnall, 1977, с упрощениями.)

является одним из первых специализированных сенсорных органов, возникших в процессе филогенетического развития. Главная его функция — ощущать интенсивность света. Глазки, должно быть, делают это достаточно эффективно, так как они имеются у многих беспозвоночных животных, включая общественных насекомых.

Для того чтобы глаз мог обеспечивать истинное зрение, он должен обладать способностью формировать изображение. Существуют три основных способа для осуществления этого, и беспозвоночные все эти способы используют. Простейший основан на принципе камеры с крошечным отверстием, в которой изображение формируется узкими пучками лучей, идущими от объекта через отверстие. По такому принципу сконструирован глаз моллюска *Nautilus* (рис. 17.4Б). Из-за малой величины отверстия такой глаз может эффективно работать только при ярком свете.

Намного более эффективный способ формирования изображения состоит в том, чтобы собирать свет, идущий по многим каналам. Если эти каналы расположены так, что они направлены в разные стороны, большое поле зрения будет проецироваться на маленькую рецепторную поверхность, создавая тем самым эффект усиления. Если это достигается с помощью многих отдельных каналов, называемых *омматидиями*, орган называют *сложным глазом* (рис. 17.4В). Такие глаза характерны для членистоногих. Как отмечали Ноулс и Дартналл (A. Know-

les, J. Dartnall), глаз этого типа имеет следующие преимущества:

«1) Большая глубина резкости делает его чувствительным к движению на любом расстоянии; 2) относительно малая длина светового пути в омматидии обеспечивает минимальную потерю УФ-излучения и тем самым, в сочетании с отсутствием хроматической аберрации, характерной для линзовых систем, позволяет ему работать в очень широком диапазоне длин волн; 3) рецепторные клетки можно расположить так, чтобы глаз был чувствителен к плоскости поляризации света».

Приобретение сложным глазом этих преимуществ сопровождалось снижением разрешающей способности, которая максимальна у глаз *рефракционного типа*. В глазу последнего типа изображение формируется благодаря преломлению света линзами. Сформированное изображение фокусируется на рецепторной поверхности, называемой *сетчаткой*. Конечно, это похоже на линзовую систему и пленку современного фотоаппарата. Рефракционные глаза встречаются у ряда моллюсков, например у осьминога, и характерны для всех позвоночных (рис. 17.4Г).

Глазки и сложные глаза интенсивно изучались нейробиологами; здесь мы кратко рассмотрим примеры этих двух типов.

Глазки

Глазки морского желудя (из усоногих ракообразных) обладают большей частью тех достоинств, которые нейробиологи ищут в простых системах беспозвоночных: малым количеством клеток (3—5), большими размерами клеточных тел (диаметр 30—100 мкм) и простотой доступа к ним. Их единственной известной функцией является восприятие тени движущегося поблизости объекта и обеспечение защитного «теневого рефлекса». Стимуляция одного из этих фоторецепторов включением света вызывает рецепторный потенциал, величина которого градуально нарастает с ростом интенсивности света, как показано на рис. 17.5. Эта реакция деполяризационная; входящий ток, вызывающий изменение мембранного потенциала, переносится ионами Na^+ и Ca^{2+}. Как можно видеть из рис. 17.5, реакция имеет сложное развитие во времени: за начальным фазическим всплеском следует адаптация и переход к медленному снижению в статической фазе. Адаптация обусловлена несколькими факторами, в том числе уменьшением входящего Na^+-тока из-за возрастания внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и изменением свойств мембраны из-за потенциалзависимой K^+-проводимости. Таким образом, хотя эта реакция и безымпульсная, она тем не менее определяется несколькими механизмами, которые включают потенциалзависимые процессы. Изучение этого простого

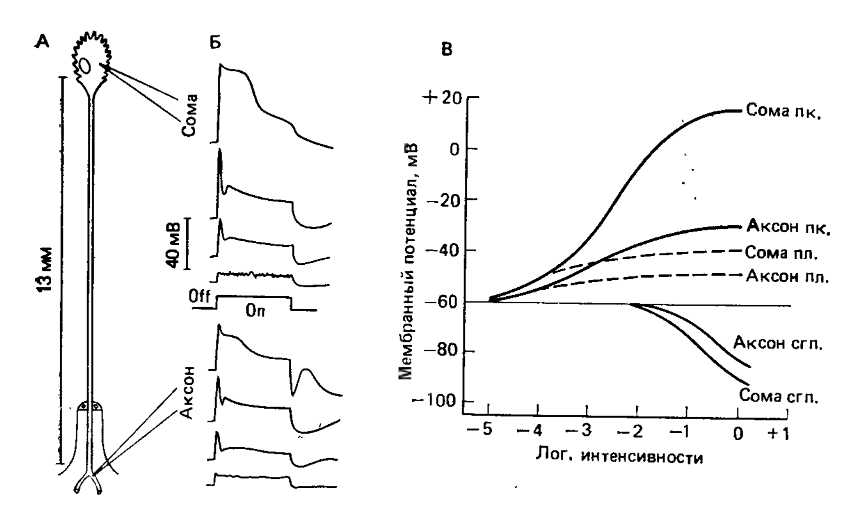


Рис. 17.5. **А.** Схема медиального фоторецептора усоногого рака *Balanus*. **Б.** Внутриклеточный рецепторный потенциал при четырех различных интенсивностях света, зарегистрированный в соме и в окончаниях аксона. **В.** Кривые зависимости реакции от интенсивности, построенные по записям, аналогичным приведенным, для динамического пика (пк) реакции, статического плато (пл) и следовой гиперполяризации (сгп). (Hudspeth, Poo, Stuart, in: Laughlin, 1981.)

рецептора позволило прийти к заключению, выраженному С. Лафлином (S. Laughlin) из Канберры следующим образом: «Нервная мембрана — это многокомпонентная система, обладающая большой функциональной пластичностью». Это согласуется с комментариями к главе 8, и далее в главе 30 мы приведем другие свидетельства общего характера этого утверждения.

Клетки глазков имеют аксоны диаметром 10—20 мкм и длиной до 10 мм или около того, которые идут в надглоточный ганглий. Эти аксоны не проводят потенциалов действия: как показано на рис. 17.5, рецепторные потенциалы пассивно распространяются по аксону к аксонным окончаниям. Из-за большого диаметра аксона пассивно распространяющийся потенциал затухает лишь умеренно. В окончаниях, как оказалось, имеет место частичная компенсация этого затухания посредством потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов. В присутствии тетраэтиламмония (ТЭА), блокирующего ток, выходящий через K^+-каналы, окончания генерируют Ca^{2+}-потенциалы действия. Благодаря этому механизму даже слабый сигнал может вызвать значительное увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в данном окончании, что в свою очередь может усилить выде-

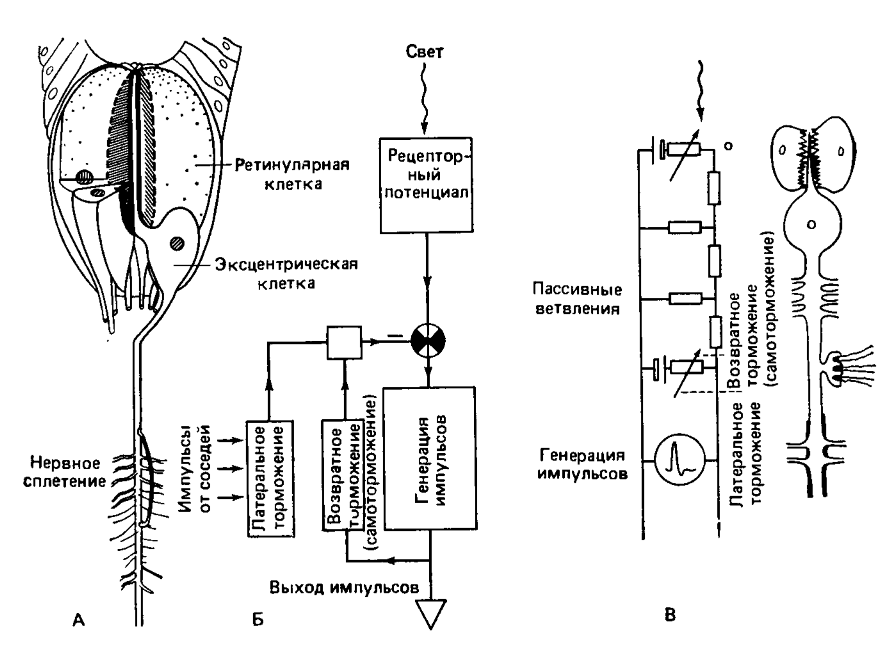


Рис. 17.6. Некоторые подходы к пониманию работы латерального глаза мечехвоста *Limulus*. А. Схема строения омматидия. Б. Модель функциональной организации эксцентрической клетки. В. Электрическая модель эксцентрической клетки и ее отношений с другими клетками. (А — Ratliff, Hartline, Miller; Б — Knight et al.; В — Purple, Dodge, in: Laughlin, 1981.)

ление из этого окончания нейромедиатора. Это может служить моделью для изучения общих синаптических механизмов регуляции и усиления.

Сложный глаз

Limulus. Мечехвост (*Limulus*) имеет несколько глаз, в том числе два дорсальных глазка и вентральный глаз. Благодаря простому строению и доступности они стали первой простой системой для исследования зрительных механизмов; использование этого препарата Хартлайном (Hartline) и его сотрудниками для выяснения основных принципов латерального торможения обсуждалось в главе 11. Здесь мы хотим продолжить обсуждение свойств данных фоторецепторов.

Сложный глаз *Limulus* состоит примерно из 800 омматидиев. У поверхности каждого омматидия имеется роговичная линза. Позади нее по кругу располагается 10—15 рецепторных (*ретинулярных*) клеток (рис. 17.6). Как и у других членистоногих. зонами фоторецепции здесь являются микроворсинки,

переплетение которых образует структуру, называемую *рабдомом*. В центре этой рецепторной группы проходит дендрит от клетки, тело которой лежит глубже других и смещено в сторону, что дало основание назвать ее *эксцентрической клеткой*. Это модифицированная рецепторная клетка: у нее мало микроворсинок, но имеется длинный толстый аксон; она является главной выходной нервной структурой омматидия (рис. 17.6).

Внутриклеточные отведения показали, что фоторецепторы электрически связаны с дендритом эксцентрической клетки. По этой причине на выходе эксцентрической клетки представлен результат суммирования входных сигналов от всех фоторецепторов. Электрические синапсы здесь однонаправленные: они пропускают ток от рецепторов к дендриту эксцентрической клетки, но не в обратном направлении. Это предотвращает наложение электрической активности эксцентрической клетки на реакции фоторецепторов.

В покое эксцентрическая клетка обладает фоновой активностью, имеющей вид эпизодических низкоамплитудных волн деполяризации, называвшихся вначале «волнами Индла» по имени открывшего их исследователя. Они представляют собой реакции фоторецепторов на воздействие одиночных фотонов, переданные в эксцентрическую клетку через электрические синапсы. При световой стимуляции эти дискретные события сливаются в градуальный рецепторный потенциал, который деполяризует мембрану (см. также рис. 17.12 внизу). Имеются свидетельства того, что ионные свойства мембраны, обсуждавшиеся выше для фоторецепторов морского желудя, в большей или меньшей степени приложимы также к случаю генерации рецепторного потенциала у *Limulus*.

Рецепторный потенциал вызывает потенциалы действия, в которых закодированы интенсивность и временной ход стимуляции и которые передают эту информацию в центральную нервную систему. Импульсы возникают в аксоне на некотором расстоянии от тела клетки. Механизм электротонического распространения рецепторного потенциала к аксону подобен рассмотренному в главе 8 для рецепторов растяжения рака. От аксона отходит некоторое число коллатералей, образующих сплетение под омматидием. Внутри этого сплетения коллатерали связаны реципрокными и последовательными синапсами. Они образуют сети, обеспечивающие латеральные тормозные взаимодействия.

Большая работа, проделанная на этом типе глаза, завершилась полным описанием данной системы на языке системного анализа. Краткое резюме модельных исследований эксцентрической клетки приведено на рис. 17.6. Нелинейная модель такого типа может полностью описать передаточные функ-

ции эксцентрической клетки. К сожалению, существующее описание в математических терминах выходит за пределы знаний большинства биологов. Как сокрушенно заметил Лафлин, «...этот анализ — значительное достижение, [но] пока скучные ядра Винера не обретут плоть и кровь биологических процессов, они будут оставаться в сфере упражнений и математической абстракции».

Насекомые. Наиболее развитые сложные глаза имеются у членистоногих, особенно у таких подвижных животных, как насекомые. Глаза насекомых интенсивно изучались, и мы для своего обсуждения выберем несколько примеров.

Большие глаза насекомых типа комнатной мухи знакомы каждому, кто близко разглядывал их после взмаха хлопушкой (рис. 17.7). Каждый глаз содержит мозаику примерно из 10 000 отдельных омматидиев. Эти омматидии достигают более высокого развития, чем у *Limulus*. В состав одного омматидия входит восемь рецепторных клеток, каждая из которых является особенной, доступной для идентификации клеткой с характерной морфологией и локализацией. От каждой клетки по всей длине отходят тысячи микроворсинок, которые образуют *рабдомер*. Роговичная линза фокусирует входящий свет таким образом, что он, как по воронке, идет по рабдомеру, где осуществляется фоторецепция. В отличие от фоторецепторов *Limulus* фоторецепторы насекомых сами имеют длинные аксоны, которые проецируются в первую зону синаптической передачи и интеграции в оптической пластинке непосредственно под глазом.

От этих фоторецепторов, от их окончаний в пластинке и от интернейронов пластинки были осуществлены внутриклеточные отведения; на рис. 17.8 суммированы полученные данные. Можно видеть, что рецепторный потенциал представляет собой градуальную деполяризацию, как и в других фоторецепторах беспозвоночных. В реакции на слабую стимуляцию (верхняя запись) виден «шум». Считается, что эти небольшие отклонения отражают как флуктуации числа фотонов, так и шум преобразования, связанный с молекулярными флуктуациями в каналах проводимости. Обратите внимание на усложненную форму реакции при больших интенсивностях (нижняя запись), предположительно отражающую сложную природу проводимости мембраны, обсуждавшуюся выше. Между фоторецепторами имеются многочисленные электрические синапсы, функцией которых, по-видимому, является увеличение отношения сигнал/шум и повышение эффективности поглощения фотонов.

Передача рецепторного потенциала по аксону к аксонным окончаниям — пассивное электротоническое распространение; как и в других примерах, которые мы рассматривали, свиде-

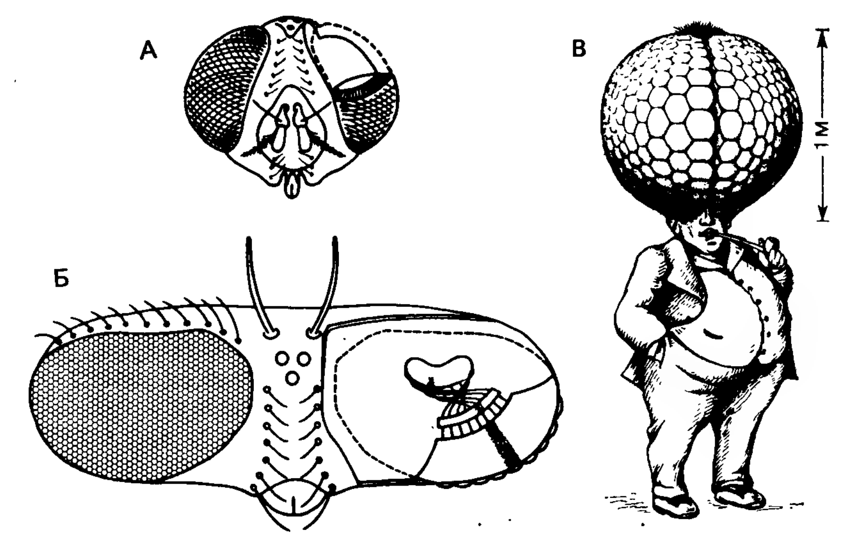


Рис. 17.7. А. Голова мухи (спереди); видны большие сложные глаза. Б. Вид сзади; справа на разрезе показаны связи сетчатки сложного глаза (R) со следующими отделами зрительного пути — оптической пластинкой (L) и медуллярным центром (M). Выделен один омматидий с его проекциями на пластинку и в медуллярный центр. В. Относительно слабая разрешающая способность сложного глаза наглядно представлена изображением человека со сложными глазами, которые были бы сравнимы по остроте зрения с человеческими. Каждая нарисованная фасетка в действительности представляет 10 000 фасеток. (А, Б — Meinertzhagen, 1977; В — Kirshfeld, in: Land, 1981.)

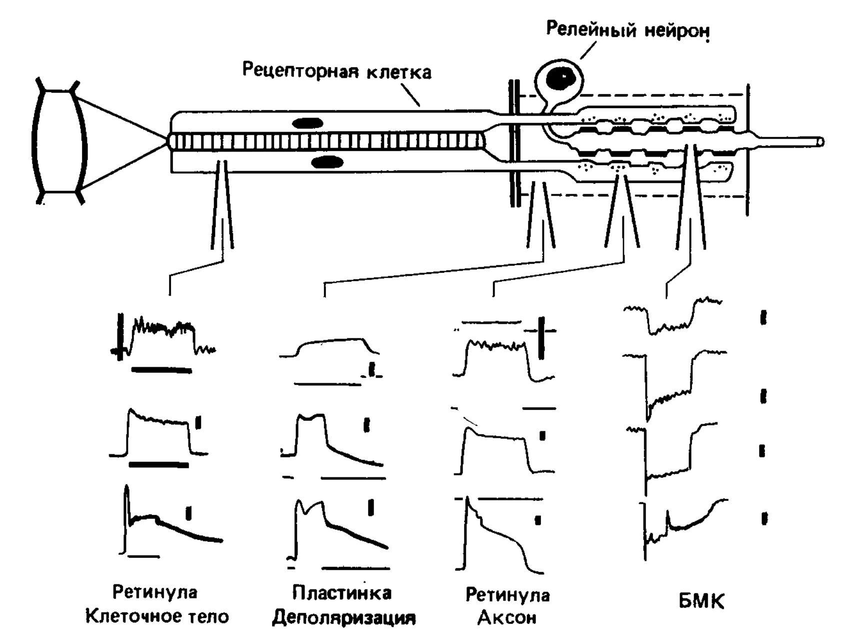


Рис. 17.8. Градуальные рецепторные потенциалы (ответ на световую стимуляцию), зарегистрированные в разных участках в глазу стрекозы. Длительность стимулов 500 мс; калибровка потенциалов (вертикальные отрезки) 10 мВ. (Laughlin, 1981.)

тельств наличия в этих аксонах импульсной активности в нормальных условиях весьма мало (см. рис. 17.8). В оптической пластинке окончания аксонов образуют множественные синапсы на интернейронах, называемых большими монополярными клетками (БМК). Как можно видеть на рисунке, эти клетки отреагируют на сигналы фоторецепторов гиперполяризацией. Ответ опосредуется медиатором, возможно ацетилхолином. В пресинаптическом окончании действует несколько факторов, которые объединенными усилиями увеличивают выход медиатора при низких интенсивностях сигнала. Сюда относится тот факт, что синапсы постоянно активны в темноте, что у них отсутствует порог для выделения медиатора, что фоновое освещение соответствует наиболее чувствительной части их рабочего диапазона и что отдельные окончания образуют множество синапсов. Эти особенности уже обсуждались в связи с другими рецепторами беспозвоночных, и мы увидим далее, что они равным образом свойственны и рецепторам позвоночных.

Центральные зрительные пути. На рис. 17.8 показаны основные синаптические связи для прямой передачи зрительной информации, но там не представлены контакты, посредством которых осуществляется взаимодействие информации от всех омматидиев для детекции движения и распознавания образов.

Основные центры зрительного пути показаны на рис. 17.9. Как можно видеть, путь идет от *оптической пластинки* через *медуллярный* центр к двойной структуре — *лобуле с лобулярной пластинкой*, а оттуда — в *протоцеребрум.* Исследования нейронов, находящихся в этих центрах и связывающих их, были начаты в конце XIX века и проводились методом Гольджи, а кульминацией стал исчерпывающий анализ, выполненный Н. Штраусфельдом (N. Strausfeld) в Гейдельберге в 1970-х годах. На рис. 17.9 приведен итог исследования некоторых сетей и их составных элементов, идентифицированных в процессе этого анализа. У нас нет места, чтобы описать эти сети детально; достаточно сказать, что в них используется большая часть принципов переработки сенсорной информации, которые мы обсуждали в гл. 11: дивергенция, конвергенция, латеральные взаимодействия, функциональная сегрегация, топографическое упорядочение.

Эта общая схема была развита в нескольких конкретных направлениях недавними работами. Например, синаптические контакты внутри оптической пластинки исследовались электронно-микроскопически; исследование дополнялось окрашиванием одиночных клеток и их идентификацией. В результате этой работы простые схемы переключений, изображенные на рис. 17.9, обросли плотью, приобретя вид схем локальной обработки сигналов с помощью разнообразных интернейронов —

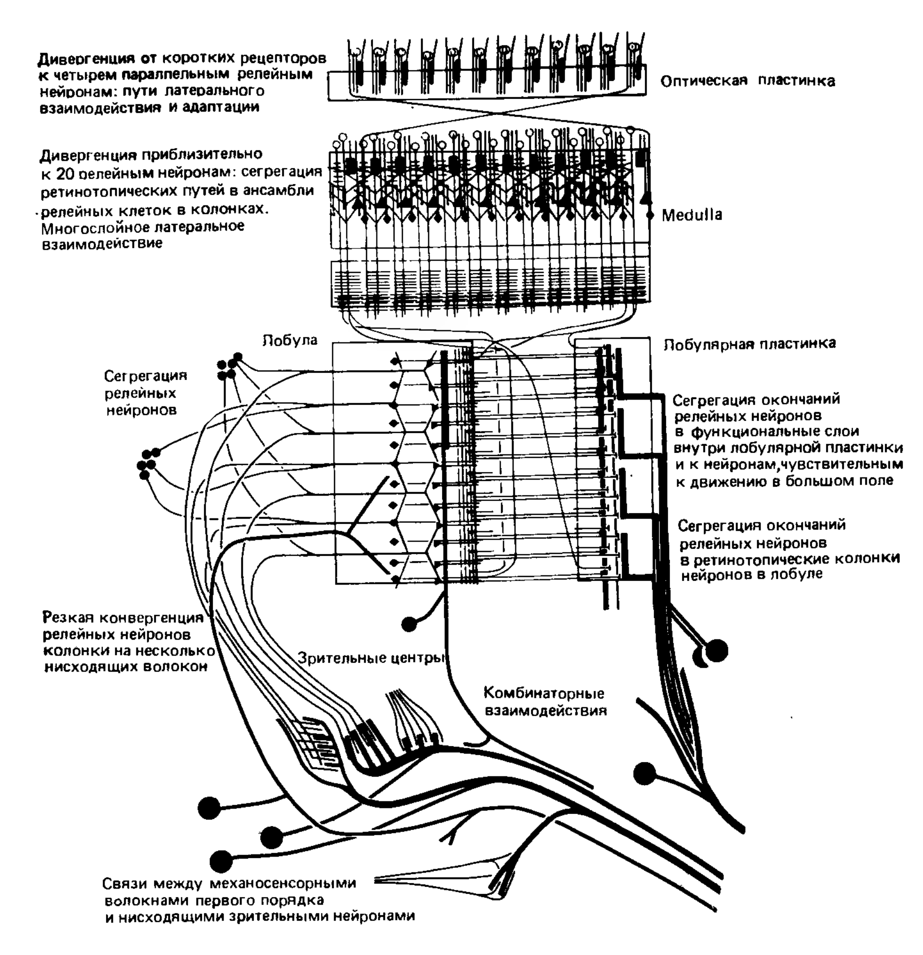


Рис. 17.9. Сводная схема нейронной организации зрительной доли, иллюстрирующая последовательность переработки и передачи сигналов в протоцеребрум. (Strausfeld, Nässel, 1981.)

схем, подобных имеющимся для сетчатки позвоночных. Другой пример: физиологи свели воедино сети, которые управляют определенными типами зрительного поведения. В настоящее время наиболее хорошо изученной, по-видимому, является *система детекции движения* у саранчи. Эта сеть настроена так, чтобы оптимально реагировать на быстрые движения маленьких объектов в поле зрения и обеспечивать прыжковую реакцию избегания. Элементы этой сети были идентифицированы по всему пути от зрительной периферии через мозг к торакальным мотонейронам, вызывающим прыжки. Та часть этой сети, из ко-

торой информация поступает к гигантскому детектору движения в лобуле, показана на рис. 17.10. Здесь можно видеть, каким образом способы переработки сенсорной информации, рассмотренные выше, могут использоваться в какой-нибудь сети для определенной поведенческой функции. Иерархическая структура такого рода сетей и их отношение к управлению моторикой будут обсуждаться в главе 22.

Позвоночные

Значение зрения в жизни позвоночных соответствует тому вниманию, которое нейробиологи уделяют этому предмету. По-видимому, можно утверждать, что зрительная система позвоночных исследована во всех аспектах лучше других частей нервной системы. Некоторые из этих аспектов — например, оптика глаза — являются предметом специального изучения. Подходя к зрению с позиций нейробиологии, мы сконцентрируем внимание на свойствах клеток и синаптических сетях, чтобы понять некоторые принципы, лежащие в основе переработки зрительной информации. Мы сравним эти принципы у позвоночных и беспозвоночных, а также оценим, что они могут дать для понимания нервных механизмов зрительного восприятия.

Сетчатка

Как уже упоминалось, глаз позвоночных работает по принципу создания изображения путем рефракции. Фоторецепторы вместе с нейронами, участвующими в синаптической передаче на двух первых уровнях переработки, размещены в тонком слое, называемом *сетчаткой*, в задней части глаза, где формируется изображение (см. рис. 17.4).

Фоторецепторы. Рецепторы располагаются в наружном (заднем) слое сетчатки. Этим глаза позвоночных отличаются как от сложных глаз беспозвоночных, в которых свет имеет прямой доступ к фоторецепторным мембранам, так и от глаза кальмара, хотя и работающего по рефракционному принципу, но имеющего фоторецепторы на внутренней (передней) поверхности. Предлагалось объяснение, что такая особенность размещения связана с эмбриогенезом сетчатки, развивающейся из мозгового пузыря. Во всяком случае потери света малы, так как сетчатка прозрачна.

Существует два типа рецепторов — *палочки* и *колбочки* (рис. 17.11). У обоих типов *наружные сегменты* — это модифицированные реснички. Они содержат стопки *мембранных дисков*, образуемых складками плазматической мембраны. Мемб-

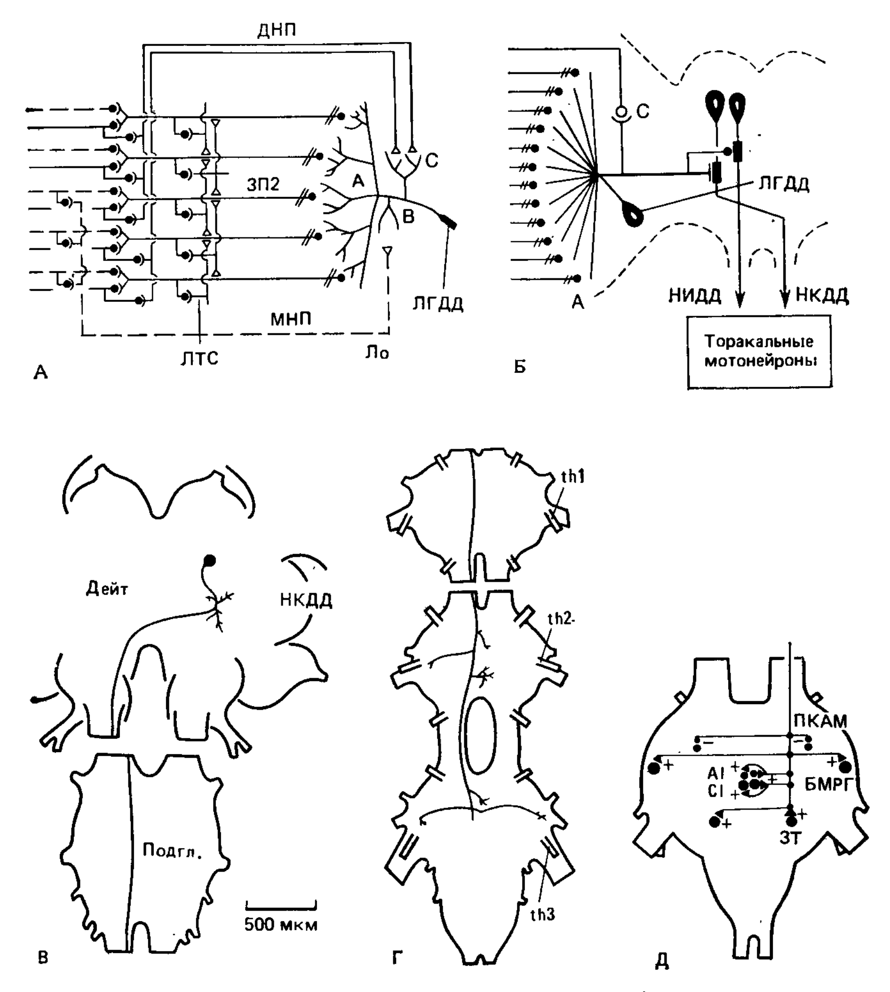


Рис. 17.10. Центральные зрительные пути саранчи, обеспечивающие детекцию движения. **А** и **Б**. Рецепторные синапсы на дендритном дереве клетки ЛГДД. ПКАМ — передний коксальный аддукторный мотонейрон; ПТ — передний тормозный мотонейрон сгибателя голени; ОТ — общий тормозный мотонейрон; НКДД — нисходящий контралатеральный нейрон — детектор движения; Дейт — дейтоцеребрум; НИДД — нисходящий ипсилатеральный нейрон — детектор движения; ДНП — дорсальный нескрещенный пучок; БМРГ — мотонейрон быстрого разгибателя голени; ЛГДД — лобулярный гигантский детектор движения; ЛТС — латеральная тормозная сеть; Ло — лобула; МНП — медиальный нескрещенный пучок; ЗП — зрительный перекрест; ЗТ — задний тормозный мотонейрон сгибателя голени; Подгл. — подглоточный ганглий; th 1—3 — торакальные ганглии. **В** и **Г**. Проекции аксона клетки ЛГДД в торакальных сегментах **Д**. Выходные синапсы клетки ЛГДД на нейронах третьего торакального ганглия. (Rowell et al., in: Strausfeld, Nässel, 1981.)

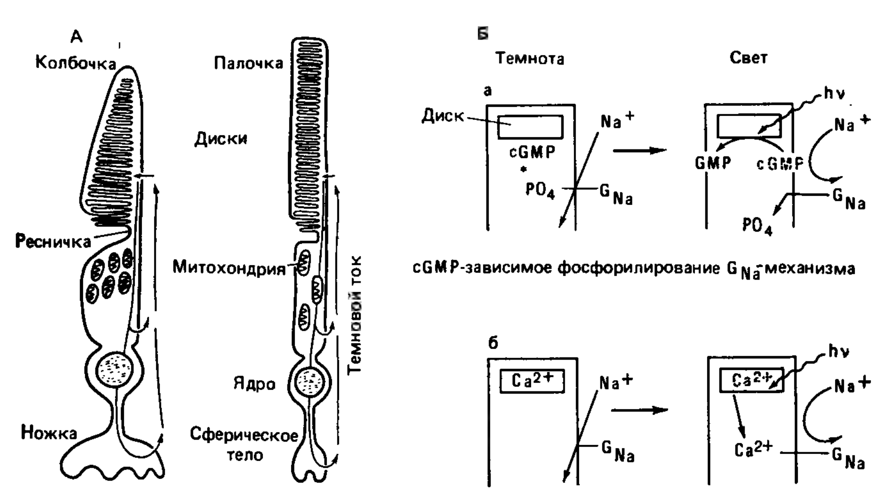


Рис. 17.11. **А.** Схемы колбочкового и палочкового фоторецепторов позвоночных, показывающие основные черты строения этих клеток и пути прохождения темнового тока. **Б.** Возможные рецепторные механизмы: а — cGMP играет роль посредника, связывающего поглощение света в мембранном диске с закрыванием Na^+-каналов в плазматической мембране; б — возможная роль Ca^{2+} как посредника (Hubbel, Bownds, 1980).

ранные диски содержат молекулы фотопигментов: родопсина — в палочках и родственных ему молекул, чувствительных к красному, зеленому и синему свету — в колбочках. От дистальных концов рецепторов мембранные диски постоянно отщепляются, а в проксимальной части синтезируются новые. Размещение рецепторов в наружном слое сетчатки, по-видимому, облегчает удаление сброшенных мембран. Колбочки рептилий и птиц содержат в своих внутренних сегментах масляные капли разного цвета — фильтры, вносящие вклад в цветовое зрение; это дополнительная польза от наружного размещения рецепторов.

Что касается цветового зрения, то у большинства млекопитающих оно развито в ограниченной степени в связи с тем фактом, что первые млекопитающие, по-видимому, были ночными животными. Цветовое зрение возникало вторично главным образом в линии, ведущей к приматам, в связи с переходом к дневному образу жизни. Как указывал Т. Голдсмит (T. Goldsmith) из Йельского университета, наша система цветового зрения построена на базе не очень подходящей сетчатки. Поэтому она лишена таких специальных приспособлений, как масляные капли или элементы, чувствительные к ультрафиолетовому излучению, которые делают сетчатку птиц совершенным инструментом и для дневного, и для ночного зрения.

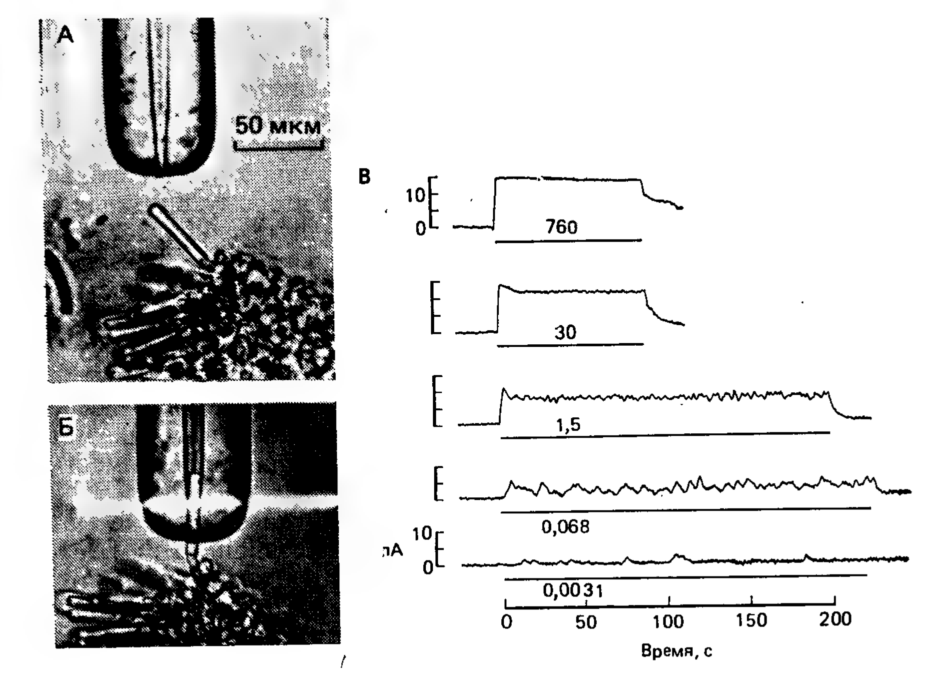


Рис. 17.12. Записи реакций одиночных изолированных палочковых фоторецепторов жабы. **А.** Всасывающий электрод приближается к наружному сегменту рецептора, отделенному от кусочка сетчатки. **Б.** Наружный сегмент засасывается в электрод. Небольшие части наружного сегмента стимулируются полосками света, а электрод регистрирует мембранные токи, пропорциональные продольным токам, текущим вдоль наружного сегмента. **В.** Рецепторные потенциалы; при слабом освещении (нижние записи) видны дискретные события, которые при более сильном освещении (верхние записи) сливаются, создавая видимость плавной градуальной реакции. Обратите внимание на то, что это записи мембранного тока (в пА$=10^{-12}$ А); отклонение вверх соответствует току, вызывающему гиперполяризацию мембраны, что характерно для фоторецепторов позвоночных. Интенсивность света дана в фотонах·мкм$^{-2}$·с$^{-1}$. (Baylor et al., 1979.)

В главе 8 мы обсуждали тот факт, что реакция рецепторов — это медленный градуальный потенциал, а в главе 11 указали на проблему генерации этого потенциала после исходного взаимодействия фотонов с родопсином. Суть данной ситуации суммирована на рис. 17.11. При низких уровнях освещения имеется постоянный темновой ток, обусловленный относительно высокой производимостью для Na^+. Действие света заключается в закрывании Na^+-каналов и гиперполяризации мембраны. В настоящее время есть два основных объяснения

связи между этими событиями; они представлены на рис. 17.11. Согласно одному объяснению, в темноте Na^+-канал поддерживается открытым благодаря cGMP-зависимому фосфорилированию белка этого канала; изомеризация родопсина запускает последовательность реакций, ведущих к ферментативному разложению cGMP, что вызывает дефосфорилирование канального белка и закрывание канала. Согласно второму предполагаемому механизму, изомеризация родопсина освобождает Ca^{2+}, который был заключен в мембранных дисках, а повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ведет к закрыванию Na^+-каналов. В обоих случаях имеет место усиление: несколько молекул претерпевшего изомеризацию родопсина влияют на многие участки проводимости мембраны. Текущие работы направлены на выбор одной из этих двух гипотез «второго посредника». Необходимые эксперименты затрудняет высокая метаболическая активность рецепторов и большая проводимость в покое.

Прямое измерение дискретных реакций на одиночные фотоны в отдельных фоторецепторах осуществили Д. Бэйлор (D. Baylor) и его сотрудники из Станфордского университета с использованием изящного метода регистрации. Они брали маленькие кусочки сетчатки жабы, отделяли одиночные палочковые рецепторы и аккуратно засасывали их в кончик микропипетки (рис. 17.12А, Б). Затем они освещали наружный сегмент тонкой полоской света. Результирующая реакция палочки, обусловленная закрыванием Na^+-каналов, приводила к изменению величины тока, текущего через мембрану, что обсуждалось ранее. Для замыкания электрической цепи этот ток должен был распространяться электротонически вдоль палочки. Плотное закупоривание кончика электрода палочкой создавало высокое сопротивление этому продольному току, что обеспечивало падение напряжения, достаточное для регистрации электродом.

Используя этот метод, Бэйлор с сотрудниками обнаружили, что даже при очень слабом освещении можно зарегистрировать незначительные флуктуации потенциала, которые представлены на рис. 17.12В (нижняя запись). Они пришли к выводу, что каждая флуктуация — это дискретное событие, вызванное фотоизомеризацией одиночной молекулы родопсина одним фотоном. Они подсчитали, что квантовый ток равен 1 пА (10^{-12} А), а соответствующее изменение проводимости очень близко к тому, что наблюдается в одиночных каналах нервно-мышечного соединения, чувствительных к ацетилхолину. Дискретное событие в нервно-мышечном соединении представляет собой резкий переход канала от закрытого состояния к открытому, которое длится всего около 1 мс (см. гл. 9). В отличие от этого график

квантовой реакции фоторецептора имеет закругленную форму и она длится несколько секунд. Считается, что это отражает действие внутреннего посредника на плазматическую мембрану фоторецептора в нескольких участках.

При более сильном освещении дискретные события сливаются, и запись реакции приобретает вид гладкой кривой (рис. 17.12В). Обратите внимание на сходство этих реакций с реакциями рецепторов беспозвоночных, обсуждавшимися ранее.

Тот факт, что рецепторы позвоночных в норме реагируют на свет лишь градуальными потенциалами, вместе с аналогичными данными для беспозвоночных свидетельствует о практической универсальности этого свойства фоторецепторов животных. Такое сходство тем более удивительно, что реакция на освещение у беспозвоночных — это деполяризация, а у позвоночных — гиперполяризация. Учитывая сходный градуальный характер этих реакций, возможно, не следует удивляться тому, что многие свойства рецепторов беспозвоночных, которые мы обсуждали, мы находим и у позвоночных. Сюда относятся: наличие потенциал-зависимых каналов для Na^+ и K^+, в норме маскируемых другими видами проводимости; высокая чувствительность к слабым сигналам в пресинаптическом окончании, усиливаемая благодаря потенциал-зависимым проводимостям; множественные синаптические контакты с нейронами второго порядка. Эти и другие свойства суммированы и сопоставлены на рис. 17.13.

Нейронные сети сетчатки. Общее строение сетчатки уже обсуждалось в главе 11. Можно напомнить, что в сетчатке имеется пять основных типов клеток: рецепторы, биполярные клетки, горизонтальные клетки, амакриновые клетки и ганглиозные клетки, и что они образуют последовательные слои, обеспечивающие как прямую передачу сигналов, так и латеральные взаимодействия. Среди синаптических контактов между этими клетками есть несколько специализированных типов, обсуждавшихся в главе 5.

Первые систематические внутриклеточные отведения от клеток всех типов осуществили Ф. Верблин и Дж. Даулинг (F. Werblin, J. Dowling) в Университете Джонса Гопкинса в 1968 г. Эти эксперименты были проведены на сетчатке американского протея (*Necturus*). Клетки этой сетчатки имеют крупные тела, удобные для микроэлектродного исследования. Сводка полученных результатов представлена на рис. 17.14. Схема составлена так, что слева показаны реакции каждой клетки на центрированное пятно света, а справа — на засветку окружения.

Из этой схемы можно извлечь три существенных момента. Во-первых, не только рецепторы, но и горизонтальные и бипо-

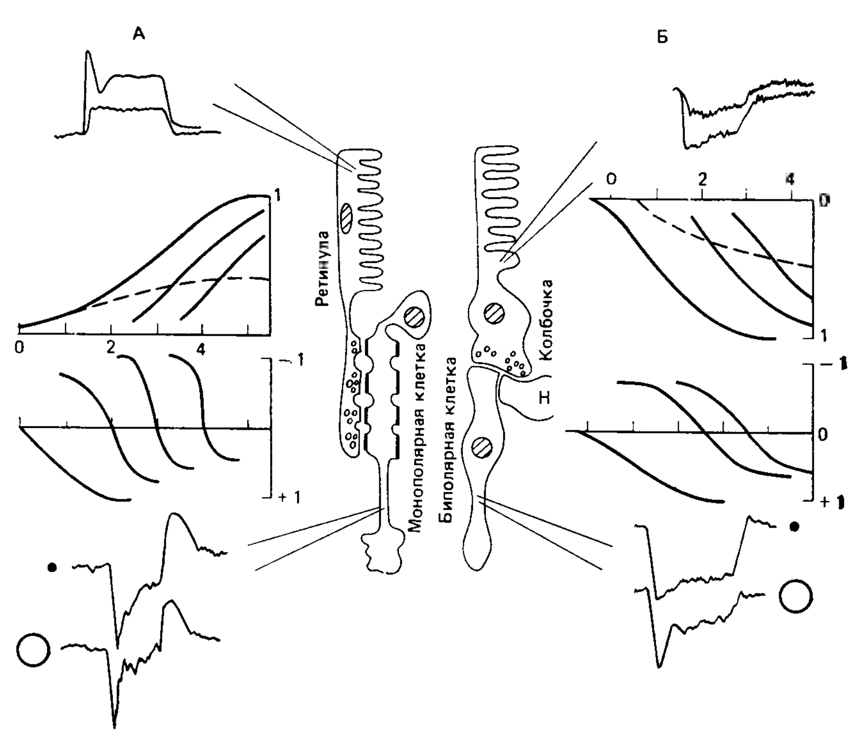
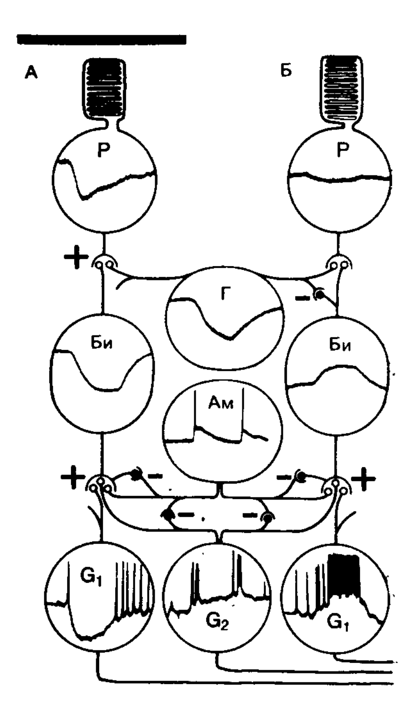


Рис. 17.13. Сходство реакций и функций интенсивность — реакция у рецепторов и интернейронов первого порядка в сетчатках безпозвоночных (А) и позвоночных (Б). Несмотря на различия в полярности, градуальные реакции рецепторов обоих типов (ретинулярных клеток насекомых и колбочек позвоночных) демонстрируют широкий динамический диапазон, относительно небольшие его сдвиги при световой адаптации и наличие постоянного фонового сигнала (———)). Релейные нейроны (монополярные и биполярные клетки) также реагируют медленными потенциалами, но имеют узкий динамический диапазон, который сдвигается при смене фоновой интенсивности, так что эти клетки почти не отражают интенсивности постоянного фонового засвета. Сравнение реакций на точечный стимул • и большое световое пятно (О) показывает, что оба интернейрона испытывают латеральное торможение. (Рисунок и подпись из Laughlin, 1981.)

лярные клетки дают только градуальные реакции на стимуляцию. Эти клетки до сих пор служат самым ярким примером безымпульсных нейронов в нервной системе позвоночных. Амакриновые клетки также в большинстве случаев создают градуальные потенциалы, хотя они генерируют и по нескольку небольших импульсов, которые могут способствовать надежной передаче сигналов по их длинным дендритным отросткам. Большие потенциалы действия генерируют только ганглиозные клетки, что согласуется с их функцией — ролью выходных нейронов сетчатки.

Рис. 17.14. Синаптические взаимодействия в сетчатке позвоночных по данным внутриклеточного отведения от нейронов протея *Necturus*. **А.** Реакции, регистрируемые в центре пятна света (полоска сверху). **Б.** Реакции на периферии. Р — рецептор; Би — биполярная клетка; Г — горизонтальная клетка; Ам — амакриновая клетка. (Dowling, 1979.)



Во-вторых, имеется заметная разница в реакциях на стимуляцию центра и периферии. Соответствующие потенциалы биполярной клетки имеют разные знаки, а ганглиозная клетка (G_1) отвечает возбуждением на центральную и торможением на периферическую стимуляцию. Это является выражением фундаментального свойства организации рецептивных полей ганглиозных клеток — антагонизма между центром и периферией. Поскольку реакции рецепторов всегда только постепенно убывают при сдвиге стимула на периферию, эти данные показывают, что антагонизм между центром и периферией обусловлен организацией синаптических связей внутри сетчатки: в них участвуют главным образом элементы с латерально ориентированными отростками — горизонтальные и амакриновые клетки.

В-третьих, ганглиозная клетка (G_2) изображенная на рис. 17.14, демонстрирует кратковременные реакции в моменты включения (on) и выключения (off) стимула. Такой тип реакции особенно подходит для передачи информации о движущихся стимулах. Это свойство также обусловлено синаптическими связями, главным образом сложными взаимодействиями амакриновых клеток.

Разные виды животных различаются по объему синаптической обработки, производимой в их сетчатках. Среди самых сложных в этом отношении сетчаток можно назвать сетчатки лягушки и жабы. Как было показано в новаторской работе Матураны, Леттвина (H. Maturana, J. Lettvin) и их сотрудников в Массачусетском технологическом институте в 1960 г., ганглиозные клетки лягушки могут быть настроены на один из нескольких признаков зрительных стимулов, в том числе на неподвижную границу, выпуклую границу, движущуюся границу, а также либо на снижение, либо на повышение освещенности. Некоторые клетки имеют столь острую настройку, что они представляются буквально «детекторами насекомых»! Интересно отметить, что сложные сетчатки обнаружены и у некоторых млекопитающих (например, у кролика), и у низших позвоночных, так что последовательного филогенетического усложнения тут нет. Однако тот факт, что высшие млекопитающие (например, кошки и приматы) имеют относительно простые сетчатки, рассматривается как выражение энцефализации нервного контроля, т. е. тенденции к смещению сложной переработки от периферических отделов к центральным, где возможны взаимодействия с другими сетями. Мы вернемся к этой теме, когда будем обсуждать зрительную кору.

У млекопитающих ганглиозные клетки распадаются на несколько четких морфологических типов, и каждый имеет особые функциональные свойства. Они суммированы в табл. 17.2. Мы увидим далее, что эти свойства продолжают проявляться в отдельных каналах вплоть до зрительной коры.

Центральные зрительные пути

Аксоны ганглиозных клеток идут по внутренней поверхности сетчатки и, объединившись, образуют зрительный нерв. Это вторая пара черепных нервов, по своему эмбриогенезу — часть центральной нервной системы. Положение и связи зрительного нерва рассмотрены в главе 3. У низших позвоночных зрительный нерв проецируется преимущественно в зрительную часть крыши среднего мозга — tectum opticum (см. рис. 3.6). Как уже обсуждалось в главе 10, сетчатка представлена (картирована) в тектуме упорядоченным образом, *ретинотопически*. Исследование отдельных клеток показало, что у лягушки и жабы клетки тектума прекрасно приспособлены для детекции специальных видов движения и пространственных отношений, что позволяет им узнавать жертву (например, червя или муху) и запускать охотничье поведение или хищника — и запускать реакции избегания.

Таблица 17.2. Сводка различных морфологических типов ганглиозных клеток сетчатки и их функциональных свойств у кошки

	X	Y	W
Морфология			
Размер ганглиозной клетки	Средний	Большой	Варьирующий
Число	Много; в основном в ямке	Мало, в основном на периферии	Мало
Аксоны	Со средней скоростью проведения	С большой скоростью проведения	С варьирующей скоростью проведения
Места проецирования	Латеральное коленчатое ядро	Латеральное коленчатое ядро, верхнее двухолмие (и медиальные интерламинарные ядра)	Латеральное коленчатое ядро, верхнее двухолмие
Функции			
Пространственная суммация	Линейная	Нелинейная	Смешанная
Чувствительность к движению	+	+ + +	±
Чувствительность к направлению	Нет	Нет	Имеется (у некоторых клеток)
Антагонизм центр — периферия	Имеется	Имеется	±
Кодирование цвета	Имеется (у приматов)	Нет	?

У млекопитающих зрительный нерв проецируется также в латеральное коленчатое ядро (ЛКЯ) таламуса (рис. 17.15). Входы в верхнее двухолмие — гомолог зрительного тектума — продолжают обслуживать среднемозговые рефлексы, существенные для охотничьего поведения и реакции избегания. Большую часть этих входов составляют Y-аксоны, которые идут от ганглиозных клеток периферических частей сетчатки, настроенных на детекцию движения на периферии поля зрения. В противоположность этому в ЛКЯ идут и X-, и Y-аксоны. X-аксоны отходят главным образом от ганглиозных клеток центральной ямки (fovea), куда проецируется центр поля зрения и где острота зрения максимальна.

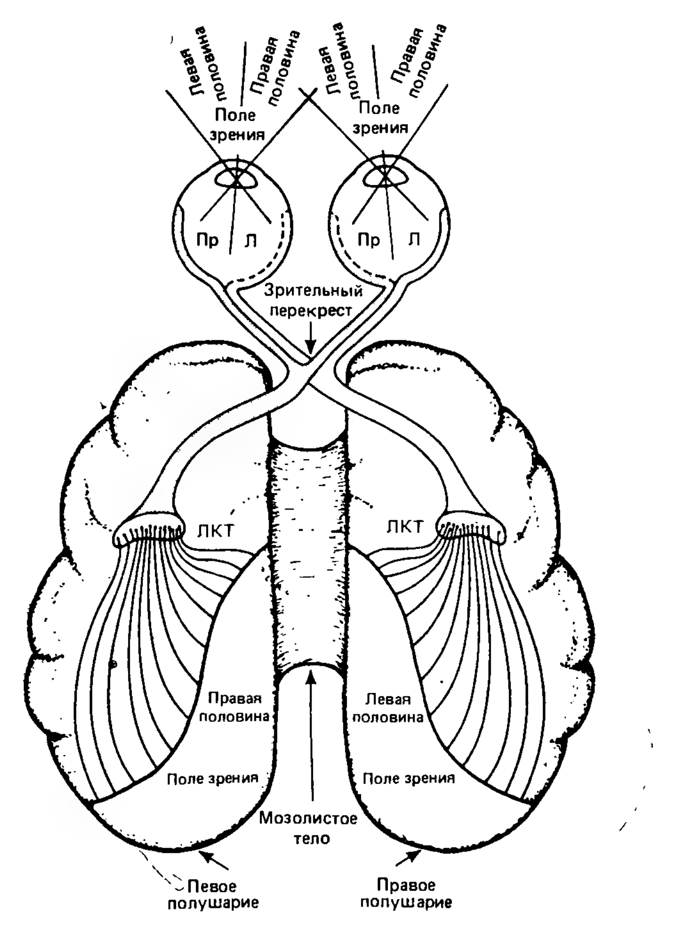


Рис. 17.15. Схема центральных зрительных путей человека. Обратите внимание на особенности проецирования полей зрения на сетчатку, частичный перекрест зрительных нервов и упорядоченную проекцию латерального коленчатого тела (ЛКТ) таламуса на первичную зрительную кору в затылочной доле. (Popper, Eccles, 1977.)

У низших позвоночных два зрительных нерва пересекаются (образуют перекрест), так как каждый идет в тектум и таламус противоположной стороны. У большинства этих животных глаза располагаются по бокам головы, так что перекрывание полей зрения незначительно. Однако у большинства млекопитающих глаза расположены на передней части головы и два поля зрения частично перекрываются. Соответственно этому у них обычно имеет место лишь частичное перекрещивание волокон зрительных нервов. Такая ситуация у приматов изображена на рис. 17.15. Как можно видеть, ипсилатеральные волокна идут от наружной (височной) половины сетчатки, которая воспринимает стимулы из внутренней (назальной) половины поля зрения. В ЛКЯ входные сигналы от двух глаз остаются изолированными в ряде слоев, прежде чем направляются в зрительную кору.

Кроме зрительных проекций в среднем мозге и таламусе недавно была обнаружена проекция в гипоталамусе. Она имеет значение для регуляции суточных ритмов, что мы будем обсуждать в главе 26.

Зрительная кора

Корковое представительство. На рис. 17.15 показано, что у человека ЛКЯ проецируется в затылочную долю коры мозга. Эта проекция определяет первичную зрительную кору, которую физиологи называют областью V1, а анатомы — полем 17. Как и в других сенсорных системах, в зрительных путях сохраняется точный топографический порядок, благодаря которому карта сетчатки, а следовательно, и поле зрения, проецируется на кору. Ямка (fovea), где острота зрения максимальна, занимает большую часть коркового представительства, аналогично тому как в других сенсорных корковых зонах области с наивысшей чувствительностью также доминируют в картах.

По сложившемуся представлению, единственную точную ретинотопическую карту содержит только поле 17, а смежным полоскам коры (полям 18 и 19) приписаны нетопографические «ассоциативные» функции. Недавние исследования показали, что здесь, как и в слуховой и соматосенсорной коре, имеется больше представительств периферических полей, чем предполагалось ранее. Ситуация в относительно простой коре низшего млекопитающего — ежа — изображена на рис. 17.16А; можно видеть, что там имеется две карты сетчатки — области VI и VII. В отличие от этого у обезьяны имеется целый ряд дополнительных представительств: два из них (ДМ и МТ) указаны на рисунке, а всего их, возможно, на полдюжины больше. Большинство этих дополнительных карт обнаружено в областях, раньше считавшихся «ассоциативными».

Каким образом эти корковые зоны связаны с сетчаткой? Недавние исследования позволяют предположить, что связь устанавливается через волокна, которые сначала проецируются в верхнее двухолмие, а затем переключаются в области таламуса, называемой *подушкой* (pulvinar). Эти связи показаны на рис. 17.16Б. Подушка — часть таламуса, которая становится особенно заметной у приматов. Таким образом, имеется несколько параллельных путей от периферии через разные ядра

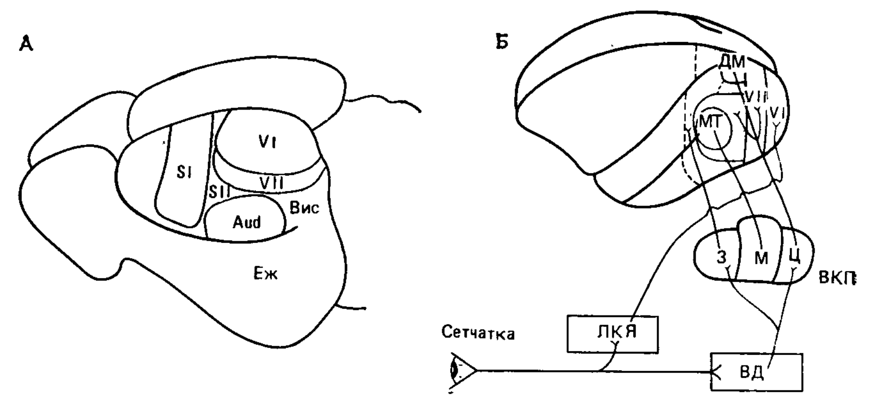


Рис. 17.16. Сравнение зрительных корковых областей у примитивного млекопитающего и обезьяны. **А.** Мозг ежа; показаны зрительные зоны (VI и VII) и другие области коры: соматосенсорная (SI и SII), слуховая (Aud), височная (Т) кора. **Б.** Пути к разным зрительным зонам коры у обезьяны. Все эти пути топографически упорядочены; между таламусом и корой связи двусторонние. Параллельные пути для ганглиозных клеток сетчатки типов X, Y и W не показаны. Сокращения: ДМ — дорсомедиальная зрительная зона; ВКП — внутренний комплекс подушки, состоящий из центрального (Ц), медиального (М) и заднего (З) отделов; ЛКЯ — латеральное коленчатое ядро; МТ — средневисочная зрительная зона; ВД — верхнее двухолмие; VI и VII — первичная и вторичная зрительные зоны. (Merzenich, Kaas, 1980.)

таламуса к различным областям коры. В этих отношениях сходство с соматосенсорной и слуховой системами поистине удивительно.

Каковы функции этих различных параллельных путей? Согласно недавнему обзору Д. ван Эссена (D. van Essen) из Калифорнийского технологического института, прямой путь через латеральное коленчатое ядро в первичную (стриарную) кору, по-видимому, обеспечивает тонкий анализ образов. Непрямые пути через верхнее двухолмие и подушку к нестриарным кортикальным зонам, видимо, имеют отношение к таким функциям, как зрительное внимание, детекция движения и управление движениями глаз. Многочисленные связи между различными центрами обеспечивают интенсивные взаимодействия на всех уровнях переработки зрительной информации.

Функциональные единицы. Открытие Ст. Куффлером (St. Kuffler) в 1953 г. организации рецептивных полей ганглиозных клеток по типу «центр — периферия» не только стало основой наших представлений о сетчатке, но и дало ключ к пониманию тайн коры, которая до тех пор казалась слишком сложной, чтобы ее можно было изучать, используя клеточный анализ. Вооружившись этим методом, Д. Хьюбел и Т. Визель

в лаборатории Куффлера сделали первый шаг в сторону центра, осуществив отведения от одиночных клеток ЛКЯ. Они обнаружили мало отличий от свойств ганглиозных клеток. Ободренные, они взялись за зрительную кору. Путем тщательного контроля зрительных стимулов они сумели выяснить логическую последовательность переработки зрительных сигналов и высказали несколько простых предположений относительно того, какая организация коры могла бы это обеспечить. Их работа вызвала огромный поток статей, которые расширили и модифицировали исходные открытия и концепции во многих направлениях. Однако для целого поколения подход Хьюбела и Визеля стал пробным камнем практически для всех других работ в этой области. Новый подход не только стимулировал выдвижение гипотез о механизмах, лежащих в основе зрительного восприятия, но и воодушевил тех, кто работал на других частях нервной системы, показав, что и в сложной системе можно разобраться. Признанием этой заслуги явилось присуждение этим ученым Нобелевской премии в 1981 г.

Основные открытия Хьюбела и Визеля начались с установления того факта, что в первичной зрительной коре единственными элементами с антагонизмом центра и периферии являются окончания входных волокон от ЛКЯ. Простейшее свойство корковых клеток — реагирование только на световые полосы или границы определенной ориентации в определенном месте поля зрения. Клетки с такими свойствами называются *простыми клетками.* Более сложной является реакция на полосу или границу определенной ориентации, но предъявляемую в любом месте поля зрения. Клетки с таким свойством, сигнализирующие об ориентации независимо от положения, называются *сложными клетками.* К другому типу относятся реакции на полосы определенной длины и ширины; ранее они назывались *сверхсложными*; некоторые исследователи рассматривают их как вариации двух первых типов. Клетки можно классифицировать не только по этим свойствам, но и по тому, с каким глазом они больше связаны (по *глазодоминантности*), а также по чувствительности к движению.

С помощью того же метода вертикального погружения электрода, который использовал Маунткасл для соматосенсорной коры, Хьюбел и Визель обнаружили, что реакции клеток, встречающихся при одном погружении микроэлектрода, как правило, запускаются либо одним, либо другим глазом. Это заставило предположить, что клетки организованы в перемежающиеся *колонки глазодоминантности.* Аналогично этому было обнаружено, что все клетки по данному ходу электрода, как правило, настроены на одну и ту же ориентацию границы или полосы. Так были выявлены *ориентационные колонки.* Идеали-

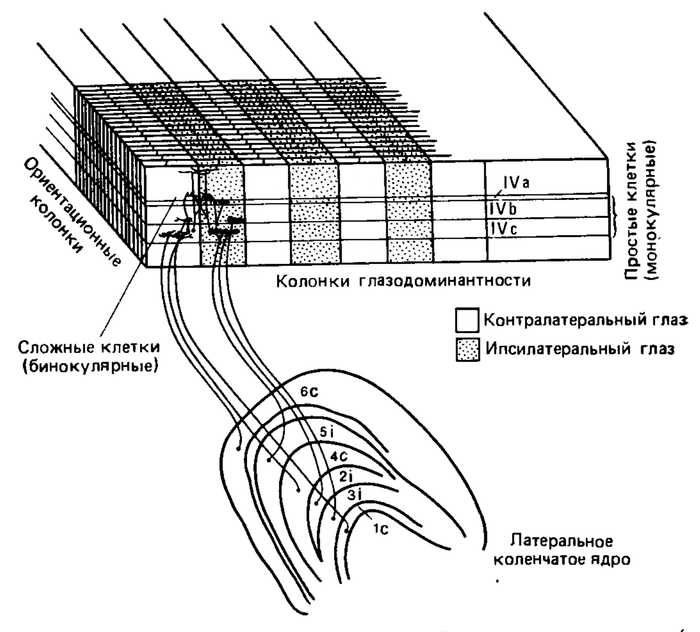
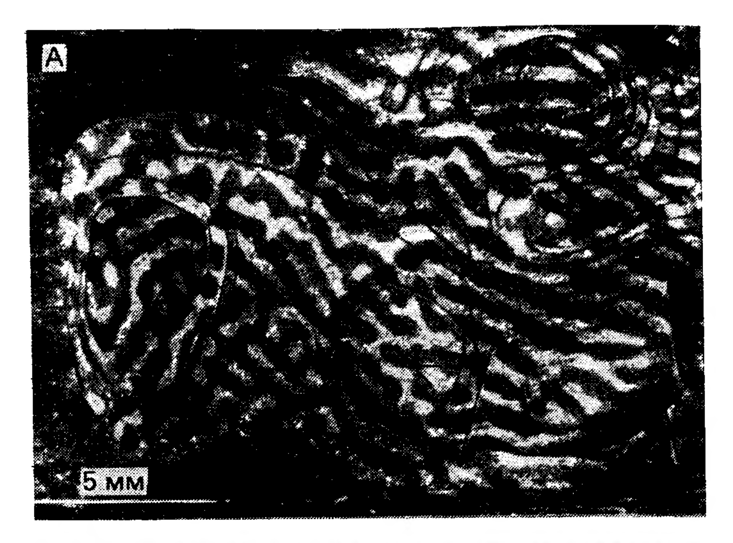


Рис. 17.17. Упрощенная схема взаимоотношений между колонками (слоями) глазодоминантности и ориентационными колонками в зрительной коре. Показаны также пути из латерального коленчатого ядра к простым клеткам и от них — к сложным клеткам, как это постулируется в иерархической схеме. В действительности колонки не столь точно ортогональны друг другу, как это показано здесь. (Hubel, Wiesel, 1974.)

зированная схема, показывающая, каким образом эти два типа колонок могут комбинироваться, образуя *гиперколонки*, изображена на рис. 17.17.

Колонки глазодоминантности были продемонстрированы разными анатомическими методами, например с помощью транспорта меченых аминокислот из одного глаза (см. гл. 4). Самая эффектная демонстрация колонок обоих типов основана на комбинированном использовании транспорта аминокислот и 2ДГ-метода (рис. 17.18). Заметьте, что и в случае рис. 17.17, и в случае рис. 17.18 лучше говорить о сериях, или рядах, колонок, а не об отдельных колонках. Отметим также, что колонки глазодоминантности и ориентационные колонки пересекаются на экспериментальном материале более причудливо, чем на идеализированной модели — обычный недостаток реального мира!

Большой интерес представляет нейронная организация каждой колонки. Первоначальное предположение Хьюбела и Визеля заключалось в том, что весь набор реакций — от простых до сложных — можно объяснить с помощью простой модели, в



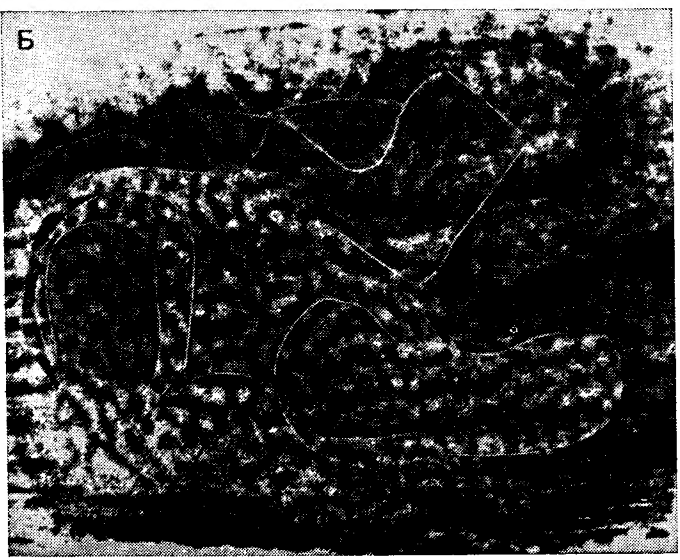


Рис. 17.18. Демонстрация колонок в коре в виде рядов или слоев. **А.** Обезьяне вводили в один глаз ^{3}H-пролин и через 2 недели мозг подвергали радиоавтографии. Рисунки представляют собой монтаж срезов, сделанных тангенциально через слой IVc зрительной коры. Светлые линии — полосы глазодоминантности, выявленные радиоактивной меткой, при наблюдении под микроскопом в темном поле. **Б.** Та же обезьяна; оставшийся глаз стимулировали вертикальными полосами после систематических инъекций ^{14}C-2ДГ. Полосы, выявленные с помощью радиоавтографии, соответствуют ориентационным колонкам. (Hubel et al., 1978.)

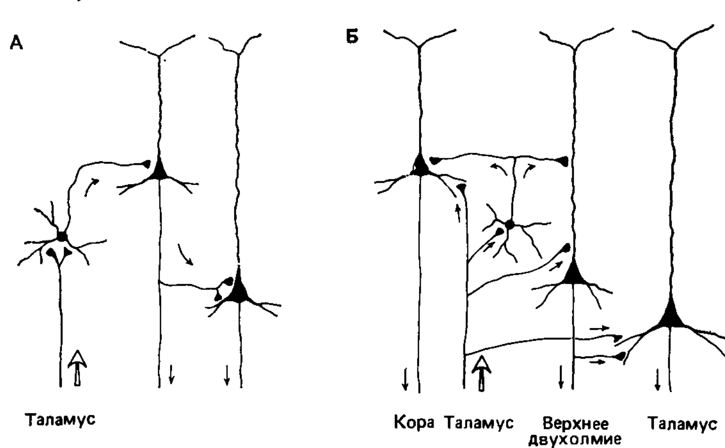


Рис. 17.19. Схема синаптической организации зрительной коры, показывающая последовательные (А) и параллельные (Б) связи входных волокон из таламуса и множественные выходные пути, начинающиеся от клеток разных слоев.

которой окончания аксонов из ЛКЯ конвергируют на простые клетки, а те потом конвергируют на сложные клетки. Такая модель получила название *последовательной* или *иерархической*. Однако в последние годы анатомы обнаружили, что аксоны из ЛКЯ образуют контакты как с простыми, так и со сложными клетками. Физиологи установили, что с простыми клетками связаны клетки ЛКЯ, получающие входные сигналы через X-аксоны, а со сложными — через Y-аксоны. Таким образом, обнаружились параллельные связи с простыми и сложными клетками, что породило *параллельную модель*. Две указанные модели представлены на рис. 17.19. Соответствующие две концепции отнюдь не исключают друг друга; переработка информации внутри корковых функциональных единиц, по-видимому, не является ни параллельной, ни последовательной, а опирается на оба типа связей. Каким образом они взаимодействуют, чтобы обеспечить рассмотренные функциональные свойства корковых нейронов, — это активно исследуется в настоящее время.

Литература

Baylor D. A., Lamb T. D., Yau K.-W. (1979). The membrane current of single rod outer segments, J. Physiol., 288, 589—611; ibid., Responses of retinal rods to single photons, pp. 613—634.

Dowling J. E., 1979. Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system. In: The Neurosciences, Fourth Study Program (ed. by F. O. Schmitt and F. G. Worden), Cambridge, Mass., MIT Press, pp. 163—182.

Eakin R. M. (1965). Evolution of photoreceptors, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **30**, 363—370.

Goldsmith T. H. (1980). Hummingbirds see near ultraviolet light, Science, **207**, 786—788.

Gordon M. S., 1972. Animal Physiology: Principles and Adaptations, New York, Macmillan.

Hubbell W. L., Bownds M. D. (1979). Visual transduction in vertebrate photoreceptors, Ann. Rev. Neurosci., 2, 17—34.

Hubel D. H., Wiesel T. N. (1974). Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex, J. Comp. Neurol., **158**, 267—294.

Hubel D. H., Wiesel T. N., Stryker M. P. (1978). Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey, J. Comp. Neurol., **177**, 361—380.

Knowles A., Dartnall H. J. A. (1977). The photobiology of vision. In: The Eye, Vol. 2B (ed. by H. Dawson), New York, Academic.

Land M. F. (1981). Optics and vision in invertebrates. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/6B, Comparative Physiology and Evolution of Vision in Invertebrates, B: Invertebrate Visual Centers and Behavior I (ed. by H. Autrum), New York, Springer, pp. 471—594.

Laughlin S. (1981). Neural principles in the visual system. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/6B,; ibid., pp. 133—280.

Maturana H. R., Letvin J. Y., McCullock W. S., Pitts W. H. (1960). Anatomy and physiology of vision in the frog (*Rana pipiens*), J. Gen. Physiol., **43**, 129—175.

Meinertzhagen I. A., 1977. Development of neuronal circuitry in the insect optic lobe. In: Soc. for Neurosci. Symp. II (ed. by W. H. Cowan and J. A. Ferrendelli), Bethesda, Md., Soc. for Neurosci., pp. 92—119.

Merzenich M. M., Kaas J. H. (1980). Principles of organization of sensory-receptual systems in mammals, Proc. Psychobiol. and Psychol., Vol. 9 (ed. by J. M. Sprague and A. N. Epstein), New York, Academic, pp. 2—43.

Popper K. R., Eccles J. C., 1977. The Self and Its Brain, New York, Springer.

Shaw S., 1981. Anatomy and physiology of identified non-spiking cells in the photoreceptor-lamina complex of the compound eye of insects, especially Diptera. In: Neurones Without Impulses (ed. by A. Roberts and B. M. H. Bush), Cambridge, Cambridge University Press, pp. 61—116.

Strausfeld N. J., Nässel P. R. (1981). Neuroarchitecture of brain regions that subserve the compound eyes of crustacea and insects. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/6B, ibid., pp. 1—132.

Essen D. C., van (1979). Visual areas of the mammalian cerebral cortex, Ann. Rev. Neurosci., 2, 227—263.

Wald G. (1968). Molecular basis of visual excitation, Science, **162**, 230—239.

Рекомендуемая дополнительная литература

Stone J., Dreher B., Levinthal A. (1979). Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex, Brain Res. Rev., **1**, 345—394.

Werblin F. S., Dowling J. E. (1969). Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording, J. Neurophysiol., **32**, 339—355.

Оглавление